



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

‘ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΠΡΩΚΤΟΥ’

***‘Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΛΑΓΙΟΥ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟΥ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ ΣΤΟΝ
ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΕΣΟΥ ΚΑΙ ΚΑΤΩΤΕΡΟΥ ΟΡΘΟΥ: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ’***

ΜΕΝΝΗ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

1. ΕΞΩΦΥΛΛΟ
2. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ
3. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
4. ΠΡΟΛΟΓΟΣ
5. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:
 - i) Ανατομία ορθού
 - ii) Φυσιολογία ορθού
 - iii) Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο του ορθού
 - a. Επιδημιολογία
 - b. Συμπτωματολογία- Παράγοντες κινδύνου
 - c. Ιστολογία- Γενετική
 - d. Διάγνωση
 - e. Σταδιοποίηση
 - f. Θεραπευτική Αντιμετώπιση
 - iv) Διάγνωση
 - v) Θεραπευτική προσέγγιση
6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ:
 - i) Σκοπός μελέτης
 - ii) Μέθοδοι
 - iii) Βιβλιογραφική ανασκόπηση
7. ΕΠΙΛΟΓΟΣ
8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ:
 - i) Ελληνικά
 - ii) Αγγλικά (abstract)
9. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ
10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στα πλαίσια του εν λόγω μεταπτυχιακού προγράμματος, μας κίνησε εντόνως το ενδιαφέρον η ιδιαίτερη ανατομική του ορθού. Ως σημείο συμβολής των πυελικών περιτονιών, αυστηρά καθοδηγούμενων από τα εμβρυϊκά πλάνα και δυσπρόσιτο χειρουργικά εντός της πυέλου, οι ιδιαιτερότητες του τελικού τμήματος του παχέος εντέρου, καθιστούν την φυσιολογία του αλλά και την παθοφυσιολογία πίσω από τις ποικίλλες παθήσεις του, αντικείμενο ιδιαίτερου ερευνητικού και διδακτικού περιεχομένου. Ως επι τω πλείστων, όσον αφορά τον καρκίνο του ορθού, παρατηρούνται έντονες διαφοροποιήσεις και αντικρουόμενες απόψεις ως προς την θεραπεία εκλογής του. Η ιδιαιτερότητα των μεταστάσεων και έντονη λεμφαδενική του διασπορά το καθιστούν αντικείμενο αμφιλεγόμενων μελετών, στην προσπάθεια σύγκρισης οφέλους-κινδύνου ανάλογα με τις ακολουθούμενες θεραπευτικές επιλογές. Η ορθότερη και πιο ωφελούμενη τακτική παραμένει σημείο έντονης διαμάχης μεταξύ διαφορετικών κέντρων, ανά γεωγραφική περιοχή, χωρίς να έχει επιτευχθεί επιστημονική τεκμηρίωση για τον καθορισμό μιας και μόνο ‘gold standard’ θεραπείας.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος του ορθού αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο του γαστρεντερικού συστήματος, τόσο για τους άντρες όσο και για τις γυναίκες, με την επίπτωση του να αφορά όλο και μικρότερες ηλικίες. Μεταστάσεις στους πλάγιους πυελικούς λεμφαδένες (LPLNs) είναι παρούσες περίπου στο 1/5 των ασθενών με καρκίνο ορθού. Στην πλειοψηφία των ασθενών με λεμφαδένες ύποπτους για μεταστατική νόσο στην αρχική απεικόνιση, η παρουσία θετικών LPLNs παραμένει και μετά από την νεοεπικουρική θεραπεία και το χειρουργείο. Καθιερωμένη χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει αδιαμφισβήτητη η χειρουργική αφαίρεση του ορθού, με ολική εκτομή μεσοορθού (total mesorectal excision-TME) , σε συνδυασμό με νεοεπικουρική (χήμειο-)ακτινοθεραπεία.

Οι ευρωπαϊκές οδηγίες τείνουν σε γενικές γραμμές κατά του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού. Εν αντιθέσει, στην Ιαπωνία, το πρωτόκολλο που κατά βάση ακολουθείται αφορά την ολική εκτομή μεσοορθού με εκτεταμένη συνοδό εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων. Έχει αποδειχθεί, πως καθοριστικό ρόλο για την ορθή επιλογή θεραπείας έχει η ακριβής ανατομική θέση του όγκου καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των λεμφαδένων (μέγεθος, περίγραμμα κάψας, ετερογένεια σήματος απεικονιστικά).

Η συγκεκριμένη μελέτη είναι αποτέλεσμα βιβλιογραφικής ανασκόπησης των πιο σύγχρονων δεδομένων , που αναλύουν την σημασία και το τελικό όφελος της εκτομής των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων στον καρκίνο του ορθού. Ο βασικός στόχος της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, είναι η διευκρίνιση της ακριβούς σημασίας του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, ως προς το ογκολογικό αποτέλεσμα, για ασθενείς με καρκίνο μέσου και κατώτερου ορθού. Η παρούσα εργασία διερευνά τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας, σχετικά με την υπάρξη πραγματικού οφέλους από την πιο εκτεταμένη λεμφαδενική εκτομή του μεσοορθού, ως προς την υποτροπή και την επιβίωση των ασθενών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ANATOMIA:

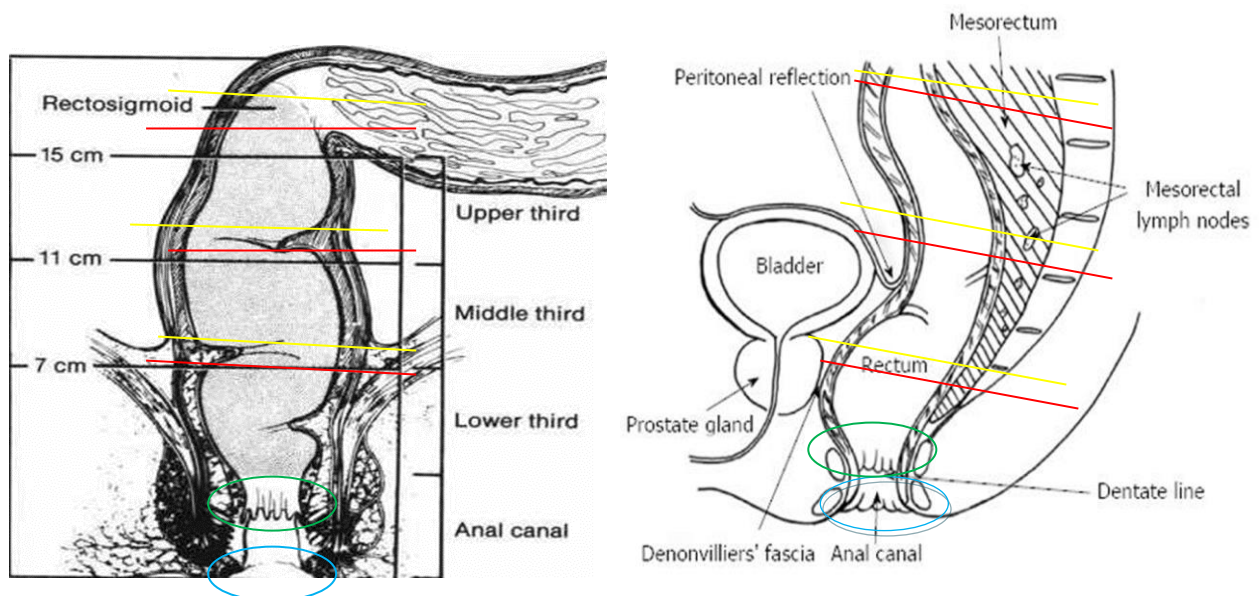
Το ορθό, ή απευθυσμένο, αποτελεί τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα. Έχοντας μήκος περίπου 15 εκατοστά, εκτείνεται από το επίπεδο του I2-I3 ιερού σπονδύλου, στην ορθοσιγμοειδική ανάκαμψη έως το περίνεο, το οποίο και διαπερνά, για να καταλήξει στην οδοντωτή γραμμή και στον πρωκτό. [9] Κατά την πορεία του έμπροσθεν του ιερού οστού, και σε αντίθεση με το όνομα του, εμφανίζει τρεις διακριτές κυρτώσεις προς τα πλάγια, όπου η άνω και κάτω στρέφουν το κυρτό τους προς τα δεξιά ενώ η μέση προς τα αριστερά. Σε οβελιαία γραμμή εμφανίζονται επίσης, ακόμη δύο κυρτώσεις όπου η άνω, προσθίως του ιερού οστού, στρέφει το κυρτό προς τα πίσω, ενώ αντιθέτως η κάτω, λίγο πριν την είσοδο του σπλάγχχνου στο περίνεο, είναι απότομη και στρέφει το κυρτό προσθίως, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στη λειτουργία του σφιγκτηριακού μηχανισμού. Κατά την ενδοσκόπηση του ορθού οι κυρτώσεις αυτές είναι εμφανείς και καλούνται ‘βαλβίδες του Houston’. [22]

Το ορθό δεν παρουσιάζει τα τυπικά χαρακτηριστικά του παχέως εντέρου, όπως οι κολικές κυψέλες, οι επιπλοϊκές αποφύσεις και οι κολικές ταινίες, ενώ η επιμήκης μυϊκή του στιβάδα είναι ενιαία. Τα κατώτερα 6-8 εκ βρίσκονται πλήρως εξωπεριτοναϊκά ενώ το ανώτερο τμήμα καλύπτεται , προσθίως και από τα πλάγια από περιτόναιο, αφήνοντας εξωπεριτοναϊκά το οπίσθιο τμήμα του. Το τελικό τμήμα του ορθού, σε ένα μήκος του βρίσκεται εντός των μυών του περινέου, περιβαλλόμενο από τον ανελκτήρα και τον έξω σφιγκτήρα του πρωκτού. [22]

Εμβρυολογικά, το απώτερο τρίτο από το εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον και το ορθό αναπτύσσονται από το οπίσθιο έντερο και αιματώνονται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία. Η φλεβική απορροή και τα λεμφικά κανάλια αντικατοπτρίζουν τους αρτηριακούς ομολόγους τους και ακολουθούν τις ίδιες εμβρυολογικές διαιρέσεις. Στην οδοντωτή γραμμή, οι ιστοί που προέρχονται από το ενδόδερμα ενώνονται με το πρωκτόδερμα. Η ανάπτυξη του περιφερικού ορθού είναι πολύπλοκη. Το τελικό τμήμα του παχέος εντέρου είναι μια εξειδικευμένη περιοχή του πρωτόγονου περιφερικού ορθού που αποτελείται από ιστούς που προέρχονται τόσο από το ενδόδερμα όσο και από το εξώδερμα.

Από ανατομικής και λειτουργικής πλευράς, το ορθό, μαζί με το σιγμοειδές κόλον, χρησιμεύει για την προσωρινή αποθήκευση των κοπράνων. Υπάρχουν έντονα αντιφατικές απόψεις σχετικά με τον ορισμό του ορθού και τον διαχωρισμό του σε τρία τμήματα: άνω, μέσο και κάτω ορθό. Το ορθό έχει μήκος 12 έως 15 cm και όπως ήδη αναφέρθηκε, στερείται κολικών ταινιών ή επιπλοϊκών αποφύσεων. Το ορθοσιγμοειδικό όριο οφείλει να διαχωρίζεται , ειδικά στις

περιπτώσεις καρκινικής νόσου, καθώς σχετίζεται με διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Ένας τρόπος οριοθέτησης του ορθού αποτελεί η χρήση άκαμπτου ενδοσκοπίου, καθορίζοντας τα τμήματα του ορθού -κάτω, μέσο, άνω- ανάλογα με την απόσταση από το πρωκτικό όριο: έως 5 cm, 5-10cm, 10-15 cm αντίστοιχα. Το ορθό καταλαμβάνει την καμπύλη του ιερού οστού, οριοθετώντας την ορθοσιγμοειδική συμβολή στο επίπεδο του ακρωτηρίου των μαιευτήρων. Επιπλέον, ως ανατομική δομή, μη φέροντας κολικές ταινίες, διαχωρίζεται από το εγγύς έντερο, έχοντας ως ανώτερο όριο έναρξης του το σημείο σύμπτωσης των κολικών ταινιών. Ένας ορισμός ανατομικής απεικόνισης του ορθού ('sigmoid take-off') αποτελεί το σημείο που το ορθό, όντας σταθεροποιημένο στο ιερό με το μεσο-ορθό του, απομακρύνεται σταδιακά και το μεσόκολο αρχίζει να επιμηκύνεται. Με την συμβολή της αγγειογραφίας, το σημείο αυτό επιβεβαιώνεται, καθώς τα σιγμοειδικά αγγεία [12] απεικονίζονται κεντρικά και η άνω ορθική αρτηρία διχάζεται περιφερικά του σημείου αυτού.



Η περιτοναϊκή ανάκαμψη απέχει 7 έως 9 cm από το πρωκτικό όριο στους άνδρες και 5 έως 7,5 cm στις γυναίκες. Αυτός ο πρόσθιος περιτοναιοποιημένος χώρος ονομάζεται δονγλάσσειος χώρος (θύλακος του Douglas) στις γυναίκες και ευθυκυστικό κόλπωμα στους άνδρες, και μπορεί να αποτελέσει περιοχή εναπόθεσης μεταστάσεων από σπλαχνικούς όγκους. Αυτές οι περιτοναϊκές μεταστάσεις μπορούν να σχηματίσουν μια ενιαία μάζα, δημιουργώντας τη λεγόμενη 'παγωμένη πύελο' ('frozen pelvis').

Στηρίγματα του ορθού αποτελούν κυρίως το περίνεο, αλλά και το περιτόναιο στο πρόσθιο και ανώτερο τμήμα του, όπως επίσης και η προϊερά περιτονία στο οπίσθιο τμήμα, οι πλάγιοι σύνδεσμοι πλάγιως και η περιτονία Denonvillier στο κατώτερο πρόσθιο τμήμα. Πιο συγκεκριμένα, η πυελική περιτονία αποτελεί συνέχεια της ενδοκοιλιακής περιτονίας και αφού καλύψει τα

τοιχώματα της πυέλου στρέφεται στην άνω επιφάνεια του ανελκτήρα μυός όπου και ονομάζεται άνω περιτονία του πυελικού διαφράγματος. Στη συνέχεια ανακάμπτει και περιβάλλει τα εξωπεριτοναϊκά σπλάγχνα της ελάσσονος πυέλου. Πρόκειται επομένως για ένα ενιαίο πέταλο το οποίο καλύπτει τα πυελικά τοιχώματα και καλείται ‘τοιχωματική πυελική περιτονία’. Εν συνεχεία, αφού ανακάμψει πάνω στο πυελικό διάφραγμα, δημιουργώντας τον ανελκτήρα μύ, καλύπτει τα σπλάγχνα της πυέλου και καλείται σπλαγχνική πυελική περιτονία. Κατά την ανάκαμψη αυτή από το πυελικό έδαφος προς τα σπλάγχνα δημιουργούνται διπέταλες πτυχές της που απεργάζονται τους συνδέσμους των εκάστοτε σπλάγχνων. Η τοιχωματική περιτονία παρουσιάζει πάχυνση στην πρόσφυση της στο περίοστεο του ιερού οστού, ιδίως στη μέση γραμμή και στα χείλη των πρόσθιων ιερών τρημάτων. Η ακεραιότητα της είναι καθοριστικής σημασίας στην χειρουργική του ορθού καθώς προστατεύει τα προϊερά φλεβικά στελέχη και τα νεύρα που περιέχονται εντός. [22]

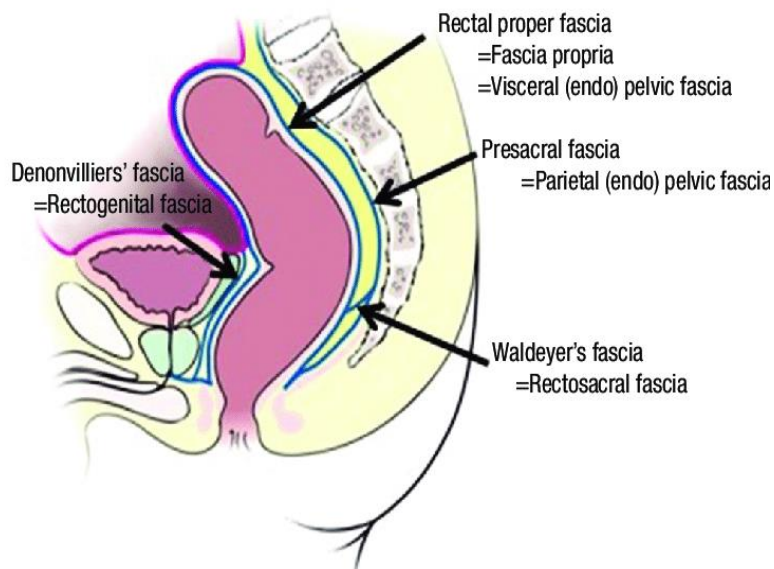
Από την ανάκαμψη της πυελικής περιτονίας από το πυελικό διάφραγμα στο ορθό, δημιουργείται η ίδια περιτονία του ορθού (fascia propria, rectal fascia). Αποτελεί κυλινδρική θήκη μέσα στην οποία ανευρίσκονται τα άνω αιμορροϊδικά αγγεία, τα λεμφαγγεία, οι λεμφαδένες και τα νεύρα του ορθού. Εντός της ορθικής περιτονίας, περιέχεται μεγάλη ποσότητα κυτταρολιπώδους ιστού ιδιαίτερα στο ραχιαίο τμήμα της και γύρω από τους κλάδους των αιμορροϊδικών αγγείων δίνοντας την εικόνα ‘δίλοβου λιπώματος’ (μεσοορθό). Η περιτονία του ορθού είναι ισχυρότερη κοντά στο πυελικό έδαφος και στο ραχιαίο τμήμα της, και καθώς ανέρχεται από τα πλάγια τοιχώματα του ορθού καθίσταται λεπτότερη. Στο επίπεδο της περιτοναϊκής ανάκαμψης συγχωνεύεται με το περιτόναιο στην πρόσθια και στις πλάγιες επιφάνειες του ορθού, ενώ στην οπίσθια επιφάνεια συνεχίζεται ως μεσοσιγμοειδές χωρίς εμφανή όρια μετάπτωσης. [22] Στο ύψος του I4 σπονδύλου παρατηρείται συνένωση αυτών, που γίνεται εμφανής με την παρουσία του ιεροορθικού συνδέσμου (rectosacral ligament), ο οποίος εκτείνεται από τον I4 έως την ίδια περιτονία του ορθού, μέχρι και 3-5 εκατοστά άνωθεν της ορθοπρωκτικής συμβολής. Ο σύνδεσμος αυτός, η διατομή του οποίου επιτρέπει την κινητοποίηση του ορθού, αναφέρεται και ως περιτονία του Waldayer.

Ως προς τους πλάγιους συνδέσμους, έχουν επικρατήσει δύο απόψεις: η μία τονίζει πως πρόκειται για κλινικό ή χειρουργικό μόρφωμα το οποίο δημιουργείται διεγχειρητικά με τις παρασκευές, ενώ αντίθετες απόψεις εμμένουν πως δημιουργεί σύνδεση της πλάγιας τοιχωματικής περιτονίας με την περιτονία του ορθού στο προσθιοπλάγιο τμήμα της. Οι πλάγιοι αυτοί σύνδεσμοι, περιέχουν πάχυνση του συνδετικού ιστού, τα νεύρα του κατώτερου ορθού προερχόμενα από το κάτω υπογάστριο φυτικό πλέγμα της πυέλου, το οποίο τους διαιρεί σε έσω και έξω τμήμα, καθώς και τα αιμορροϊδικά αγγεία και λεμφαγγεία, τα οποία κατευθύνονται προς τα έσω λαγόνια λεμφογάγγλια.

Έμπροσθεν της περιτονίας του ορθού, παρατηρείται, ιδίως σε νεαρά άτομα, η ύπαρξη ενός ακόμα περιτοναϊκού πετάλου που καλείται περιτονία Denonviller για τους άρρενες και ορθοκολπικό διάφραγμα στα θήλεα άτομα. Η εν λόγω δομή αποτελείται από την συγχώνευση των δύο πετάλων του περιτοναίου του ευθυκυστικού κολπώματος, κατά την εμβρυογένεση. Εκτείνεται από το περιτόναϊο του ευθυκυστικού κολπώματος έως το τενόντιο κέντρο του περιτοναϊού.

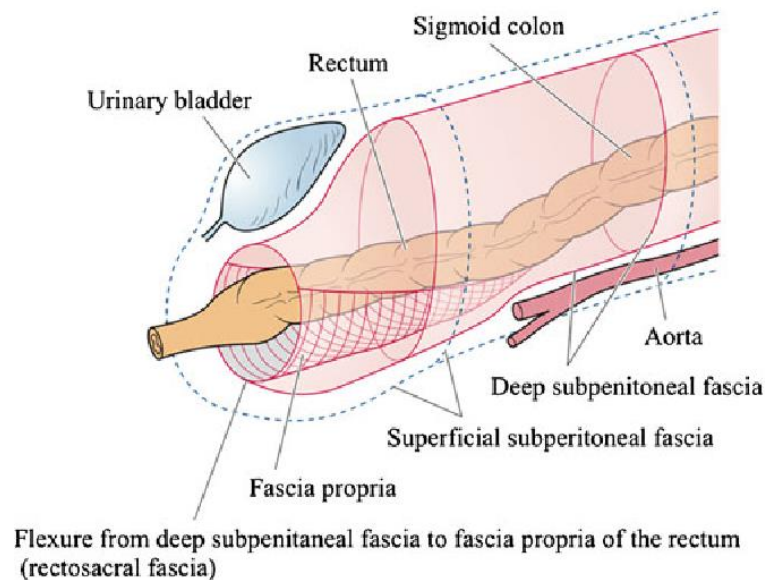
Τέλος, ο οπισθοορθικός χώρος (retrorectal space) αποτελεί έναν ανάγγειο χώρο με χαλαρό συνδετικό ιστό που εκτείνεται ανάμεσα στην τοιχωματική-προϊερή περιτονία οπισθίως μέχρι την ορθική περιτονία εμπροσθεν. Συνεχίζεται προς τα κάτω μέχρι τον ορθοϊερό σύνδεσμο και διασταυρώνεται με τους πλάγιους συνδέσμους. Το σημείο αυτό δημιουργεί το λεγόμενο 'holly plane' που αποτελεί οδηγό σημείο για τις παρασκευές του ορθού. Μετά την διατομή του ορθοϊερού συνδέσμου ένας παρόμοιος χώρος υφίσταται κάτω από την οριζόντια μούρα του ορθού μέχρι την ορθοπρωκτική συμβολή, αποτελώντας έναν επιπλέον χώρο από χαλαρό συνδετικό ιστό που περιβάλλει πλήρως την ορθική περιτονία.

Η ολική εκτομή μεσοορθού (total mesorectal excision-TME) αποτελεί μια πολύ διαδεδομένη περιγραφόμενη ογκολογική εκτομή, που αξιοποιεί τους ιστούς που επενδύουν το ορθό για να επιτευχθεί μια σχετικά αναίμακτη ορθική και μεσο-ορθική εκτομή.



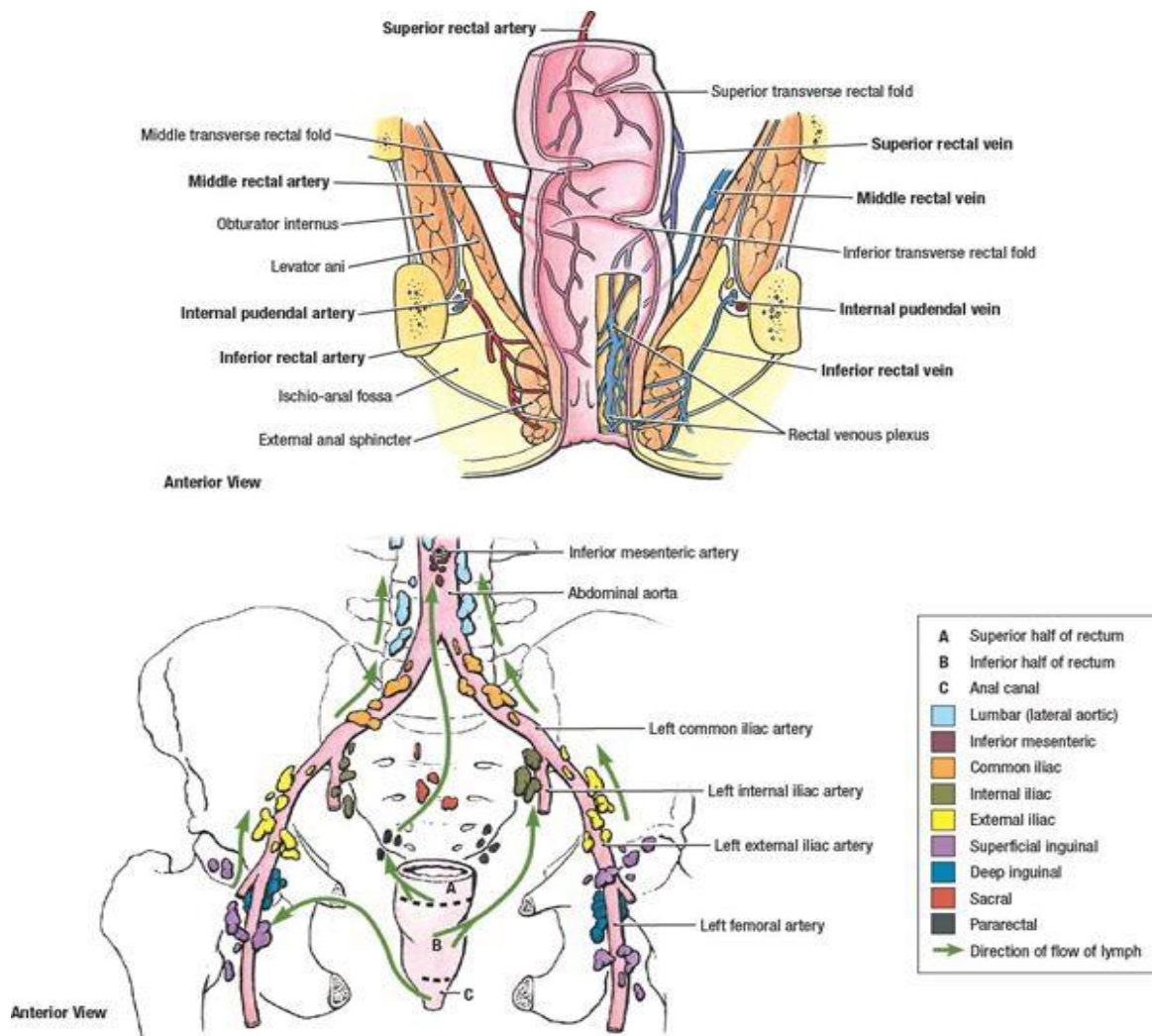
Τα λεμφικά στοιχεία περιέχονται εντός του μεσοορθού και η TME ακολουθεί τη βασική χειρουργική ογκολογική αρχή της απομάκρυνσης του καρκίνου σε συνέχεια με τις αγγειακές και λεμφικές του δομές. Η διατομή μεταξύ της περιτονίας του μεσοορθού και της προϊερής περιτονίας ακολουθεί τις αρχές της χειρουργικής ογκολογίας και ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο για αγγειακούς ή περινευρικούς τραυματισμούς. Διαταραχή της προϊερής περιτονίας μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του φλεβικού πλέγματος με αποτέλεσμα μαζική αιμορραγία. Η διακοπή της μεσοορθικής περιτονίας κατά τη διάρκεια μιας επέμβασης για καρκίνο του ορθού μπορεί να

αυξήσει σημαντικά τη συχνότητα υποτροπής της νόσου ενδοπυελικά, εάν το μεσοορθό δεν εξαιρεθεί πλήρως. Γενικά, η μεσοορθική περιτονία (mesorectal fascia-MRF) αποτελεί έναν φυσικό φραγμό για την επέκταση των παθήσεων, ενώ παριστά και το περιμετρικό όριο εκτομής (CRM), αποτελώντας οδηγό σημείο στην χειρουργική εκτομή του ορθικού καρκίνου.



Το ορθό αιματώνεται από την κάτω μεσεντέριο αρτηρία (ΚΜΑ), η κατανομή της οποίας ξεκινάει στην περιοχή της σπληνικής κάμψης. Ένα μεγάλο παράπλευρο αγγείο, η επιχείλιος αρτηρία (αρτηρία του Drummond), συνδέει τους κλάδους της Άνω και Κάτω μεσεντερίου αρτηρίας σχηματίζοντας ένα συνεχές τόξο κατά μήκος του μεσεντερικού τμήματος του παχέος εντέρου. Η ΚΜΑ εκφύεται από την αορτή στο επίπεδο του O2-O3, περίπου 3 cm πάνω από τον διχασμό της στις λαγόνιες αρτηρίες. Τελικό κλάδο της ΚΜΑ αποτελεί η άνω ορθική (αιμορροϊδική) αρτηρία που περνά πίσω από το ορθό στο μεσοορθό, διακλαδίζεται και μετά εισέρχεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα του ορθού [9]. Το μέσο και κάτω ορθό που δέχεται αιμάτωση από την μέση και κάτω ορθική αρτηρία, κλάδους της έσω λαγονίου. Η φλεβική απορροή ακολουθεί πάντα την αρτηριακή παροχή. Οι φλέβες του ορθού χωρίζονται σε τρεις ομάδες: άνω, μέσες, κάτω αιμορροϊδικές φλέβες [9]. Οι άνω αιμορροϊδικές φλέβες συλλέγουν αίμα από το άνω και μέσο ορθό, δεν φέρουν βαλβίδες και εκβάλλουν μέσω της κάτω μεσεντερίου φλέβας στο πυλαίο σύστημα. Οι μέσες αιμορροϊδικές φλέβες, που έχουν βαλβίδες, συλλέγουν αίμα από το κατώτερο ορθό και το άνω μέρος του πρωκτικού σωλήνα και εκβάλλουν στην έσω λαγονία φλέβα και κατ' επέκταση στο κοιλιακό σύστημα. Αυτή η επικοινωνία μεταξύ πυλαίας και συστηματικής κυκλοφορίας έχει καθοριστικό ρόλο στον καρκίνο του ορθού, καθώς επιτρέπει την διασπορά καρκινικών κυττάρων και στα δύο συστήματα, αυξάνοντας τις πιθανές θέσεις μεταστατικών εστιών. [22]

Η λεμφική παροχέτευση ακολουθεί επίσης την αρτηριακή κατανομή. Λεμφαγγεία από το παχύ έντερο και τα ανώτερα δύο τρίτα του ορθού αποχετεύονται μέσω λεμφαγγείων του μεσοορθού και τελικά αποστραγγίζονται από τα κάτω μεσεντέρια λεμφογάγγλια, στην παρα-αορτική λεμφαδενική αλυσίδα, η οποία αδειάζει από την χυλοφόρο δεξαμενή (cisterna chili) [22]. Τα λεμφαγγεία από το περιφερικό ορθό και το πρωκτικό κανάλι εκχύνονται στα κάτω μεσεντέρια λεμφαγγεία και στα λεμφογάγγλια της μέσης και κάτω αιμορροϊδικής αρτηρίας, καθώς επίσης και κατά μήκος της μέσης ιερής αρτηρίας και του οπισθοπροστατικού ή οπισθοκολπικού διαφράγματος [22]. Τα λεμφαγγεία αυτά απορρέουν είτε στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες ή πλευρικά, μέσω του έσω λαγόνιου συστήματος, στην επιφανειακή βουβωνική λεμφική δεξαμενή. Επομένως, το ορθό παρουσιάζει τόσο μεσεντερική όσο και εξωμεσεντερική λεμφαγγειακή απορροή. Παρόλο που η οδοντωτή γραμμή οριοθετεί περίπου το επίπεδο όπου αποκλίνει η λεμφική παροχέτευση, κλασικές μελέτες που χρησιμοποιούν ένεση χρωστικής, απέδειξαν ότι η εξάπλωση μέσω λεμφικών καναλιών εμφανίζεται σε γειτονικά πυελικά όργανα, όπως ο κόλπος, όταν η ένεση εγχύεται έως και 10 εκατοστά από την οδοντωτή γραμμή. Οι λεμφαδένες ομαδοποιούνται συνήθως ανάλογα με τη θέση τους: οι επικολικοί λεμφαδένες βρίσκονται κατά μήκος του τοιχώματος του εντέρου και στις επιπλοϊκές αποφύσεις. Λεμφαδένες που γειτνιάζουν με την επιχείλιο αρτηρία θεωρούνται παρακολικοί. Οι ενδιάμεσοι λεμφαδένες βρίσκονται κατά μήκος των κύριων κλάδων των μεγάλων αιμοφόρων αγγείων. [9]



Εκτός από τους κύριους λεμφαδένες που περικλείονται στο μεσοορθό, ιδιαίτερης σημασίας είναι και οι πλάγιοι πυελικοί λεμφαδένες (LPLNs). Οι τελευταίοι χωρίζονται σε αδρές γραμμές στις εξής κατηγορίες: 1. Κοινής λαγόνιας, 2. Διχασμού αορτής, 3. Έξω λαγόνιοι, 4. Έσω λαγόνιοι, 5. Θυρεοειδείς, 6. Μέσης αιμορροϊδικής.

Ωστόσο ακόμα και στον διαχωρισμό αυτόν, υπάρχουν έντονες διαφοροποιήσεις μεταξύ χωρών ανατολής και δύσης. Στις χώρες του δυτικού κόσμου περιοχικοί λεμφαδένες θεωρούνται μόνο οι έσω λαγόνιοι, εν αντιθέσει με τις ανατολικές χώρες, στις οποίες εκτός από τους λεμφαδένες κατά μήκος της έσω λαγονίου, θεωρούνται τοπικές μεταστάσεις και οι λεμφαδένες της έξω λαγονίου, της κοινής λαγονίου καθώς και οι θυρεοειδείς.

	Δύση	Ανατολή
Περιοχικοί λεμφαδένες	Έσω λαγόνιοι	Έσω, έξω, κοινοί λαγόνιοι, θυρεοειδείς
Μεταστατικοί λεμφαδένες	έξω, κοινοί λαγόνιοι, θυρεοειδείς	-
διαχείριση	Νεοεπικουρικοί ακτινοθεραπεία στους ύποπτους λεμφαδένες	Λεμφαδενικός καθαρισμός

Η συχνότερη εντόπιση μεταλλάξεων παρατηρείται στους έσω λαγόνιους λεμφαδένες και στους θυρεοειδείς, οι οποίες ωστόσο παρουσιάζουν και την ευνοϊκότερη πρόγνωση.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ο γαστρεντερικός σωλήνας ξεχωρίζει από τα υπόλοιπα εσωτερικά όργανα, καθώς προκειμένου να προσαρμοστεί στις ιδιαίτερες απαιτήσεις της προώθησης, απορρόφησης και έκκρισης διαφόρων ουσιών χάρη, έχει αναπτύξει ένα ξεχωριστό νευρικό σύστημα. Το Εντερικό Νευρικό Σύστημα (ΕΝΣ) αποτελεί ένα ημιαυτόνομο τμήμα του νευρικού συστήματος. Αποτελείται από πολυάριθμα νευρικά κυκλώματα τα οποία ελέγχουν την κινητικότητα, την τοπική αιματική ροή, τη μεταφορά ουσιών δια του βλεννογόνου αλλά και τις εκκρίσεις προς τον αυλό του εντέρου. Επίπλέον ρυθμίζει ανοσιακές και ενδοκρινείς απαντήσεις.

Το ΕΝΣ αποτελείται από εντερικούς νευρώνες διαταγμένους σε δίκτυα εντερικών γαγγλίων τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με διαγαγγλιονικές νευρικές ίνες, σχηματίζοντας δύο αλληλεπιδρώντα πλέγματα: α) Το μυεντερικό πλέγμα (ή πλέγμα τουAuerbach) και β) Το υποβλεννογόνιο πλέγμα (ή πλέγμα τουMeissner). Ο βασικός ρόλος του μυεντερικού πλέγματος είναι ο έλεγχος των περισταλτικών κινήσεων του εντέρου: η διέγερση του βλεννογόνου επάγει την παραγωγή 5-HT (υποδοχείς σεροτονίνης) από τα εντεροχρωμαφινικά κύτταρα προς τους πρωτογενείς αισθητικούς και νωτιαίους αισθητικούς νευρώνες. Οι αισθητικοί νευρώνες με τη σειρά τους απελευθερώνουν CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), SP (substance P peptide) και Ach (ακετυλοχολίνη) στους διάμεσους νευρώνες, οι οποίοι απελευθερώνουν SP και Ach ,με φορά προς το στόμα,στους διεγερτικούς κινητικούς νευρώνες και Ach στους ανασταλτικούς νευρώνες, προς την αντίθετη κατεύθυνση. Από την άλλη, η κύρια λειτουργία του υποβλεννογονίου πλέγματος είναι ο έλεγχος της απορρόφησης διαφόρων ουσιών αλλά και των

εκκρίσεων προς τον αυλό του εντέρου. Οι κύριες ουσίες που ελέγχουν τη μετάδοση μηνυμάτων προς το μυεντερικό πλέγμα είναι η νικοτίνη, η 5-HT, η ACh, CGRP και η SP .

Ωστόσο το ΕΝΣ υπόκειται και σε κεντρικό έλεγχο. Το ορθό δέχεται συμπαθητική νεύρωση από την O1-O2/3μοίρα του Νωτιαίου Μυελού-(NM) μέσω των οσφυϊκών και πυελικών πλεγμάτων, ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση γίνεται από τη I2-I4 μοίρα του NM μέσω πυελικών σπλαγχνικών νευρών και των πυελικών πλεγμάτων. [25]

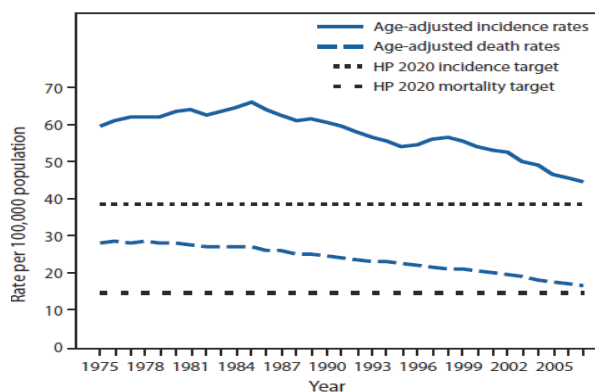
Η κινητικότητα του παχέος εντέρου περιλαμβάνει την αντιπερισταλτική εξώθηση, τμηματικές μη προωθητικές κινήσεις και μαζικές εξωθητικές κινήσεις, για την επίτευξη της αφόδευσης. Όσον αφορά τον ορθοπρωκτικό σωλήνα, η κύρια λειτουργία του είναι η συλλογή, σχηματοποίηση και αποθήκευση των κοπράνων με τελικό στόχο την εγκράτεια και τελικώς την αφόδευση. Μέσω του Ωστόσο το ΕΝΣ υπόκειται και σε κεντρικό έλεγχο. Το ορθό δέχεται συμπαθητική νεύρωση από την O1-O2/3μοίρα του NM μέσω των οσφυϊκών και πυελικών πλεγμάτων, ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση γίνεται από τη I2-I4 μοίρα του NM μέσω πυελικών σπλαγχνικών νευρών και των πυελικών πλεγμάτων σφιγκτηριακού μηχανισμού ασκείται μία πίεση ηρεμίας (70-110 mm H₂O) κυρίως από την επιδραση του έσω σφιγκτήρα και μια πίεση προσπάθειας, σχεδόν διπλάσιας έντασης, από την δράση του έξω σφιγκτήρα και του ηβοορθικού μυός. Το ορθοπρωκτικό ανασταλτικό αντανεκλαστικό περιλαμβάνει την χάλαση του εγγύς τμήματος του έσω σφιγκτήρα με ταυτόχρονη σύσπαση του άπω τμήματος του έξω σφιγκτήρα, όταν παρατηρηθεί διάταση ορθού. Επίσης, υπάρχει το κολο-πρωκτικό αντανεκλαστικό, στο οποίο συμβαίνει χάλαση του σφιγκτήρα πριν την πλήρη διάταση του ορθού. Τέλος, επιπλέον χαρακτηριστικά του ορθοπρωκτικού σωλήνα αποτελούν η ορθική χωρητικότητα και η ευενδοτότητα. Το ορθό προσαρμόζει την ενδοαυλική του πίεση σε χαμηλά επίπεδα, όταν διατείνεται. Ο μέγιστος ανεκτός όγκος είναι περίπου 400ml, με πίεση <20 mmH₂O. [25]

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ

Επιδημιολογικά στοιχεία

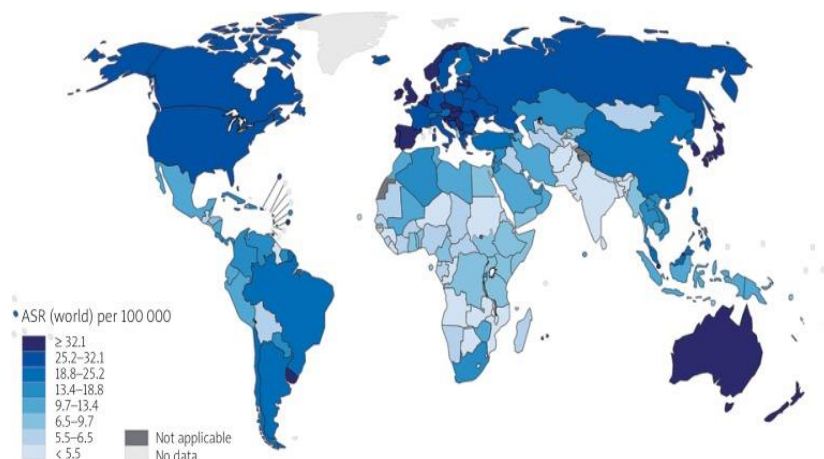
Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος (ακολουθώντας τον καρκίνο του πνεύμονα και προστάτη για τους άντρες και τον καρκίνο πνεύμονα και μαστού στις γυναίκες) και η τέταρτη αιτία θανάτου από καρκίνο συνολικά, ενώ αποτελεί την συχνότερη κακοήθεια του γαστρεντερικού σωλήνα. Δυστυχώς αφορά σε όλο και μικρότερες ηλικίες, παρά τις προληπτικές διαγνωστικές μεθόδους που πλέον υπάρχουν στην σύγχρονη εποχή. Έτσι, ενώ γενικότερα ο επιπολασμός της νόσου και η θνητότητα βρίσκονται σε πτώση παγκοσμίως, εξαίρεση σε αυτό να αποτελούν τα νεαρά σε ηλικία άτομα, τα οποία παρουσιάζουν μια

αυξανόμενη επίπτωση της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες, με την υψηλότερη συχνότητα να παρατηρείται στις αναπτυγμένες χώρες. Πιο συγκεκριμένα, η επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου απ' το 1998 έως το 2005 μειώνεται με ρυθμό 2,8%/έτος για τους άνδρες και 2,2%/έτος για τις γυναίκες. Η θνητότητα τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες έχει μειωθεί ετησίως κατά 4,3%, σε χρονικό διάστημα τριετίας από το 2002 έως το 2005. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί μία σημαντική αύξηση της πενταετούς επιβίωσης τα τελευταία 30 χρόνια, γεγονός που σίγουρα σχετίζεται με τις διαγνωστικές-προληπτικές μεθόδους και τις θεραπευτικές επιλογές. Έτσι, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η πενταετής επιβίωση το 1975 ανέρχονταν περίπου στο 49% των ασθενών, ενώ μέσα στην επόμενη δεκαετία, 1984-1986 αυξήθηκε στο 57%, με την εκπληκτική βελτίωση της επιβίωσης έως το 2004 που άγγιζει σχεδόν το 70% των ασθενών (67%).ⁱ [26]



Morbidity and Mortality weekly report, CDC 2011

Μέση ηλικία διάγνωσης αποτελούν τα 70 έτη, με τους άνδρες να παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με το γυναικείο φύλο. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται σε Αυστραλία, νέα Ζηλανδία και Δυτική Ευρώπη, ενώ χαμηλότερη σε Αφρική και Νότια/Κεντρική Ασία. Επιπλέον παρατηρείται αυξητική τάση στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, ανατολικής Ασίας και στην Ισπανία. Αντιθέτως, μείωση στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων ορθικού καρκίνου παρατηρείται στις ΗΠΑ, στον Καναδά, στην Αυστραλία και την Δυτική ευρώπη λόγω των προληπτικών διαθέσιμων μέτρων. Όσο αφορά στην εντόπιση του καρκίνου, η πιο συχνή θέση αποτελεί η ορθοσιγμοειδική συμβολή, σε ποσοστό 57,9%. Ακολουθεί ο καρκίνος του τυφλού/δεξιού κόλου και δεξιάς κολικής καμπής (18,6%), της αριστερής κολικής καμπής και του αριστερού κόλου (7%) και τέλος ο καρκίνος του εγκαρσίου με ποσοστό μόλις 4,7%. Ιστολογικά, σε ποσοστό άνω του 98% , ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού αφορά ιστολογικά αδενοκαρκίνωμα. [27]



Συμπτωματολογία-Παράγοντες Κινδύνου:

Τα συμπτώματα του ορθικού καρκίνου ποικίλουν. Η πιο συχνή εκδήλωση αφορά αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου, στο 43% των περιπτώσεων. Επίσης, συχνό σύμπτωμα αποτελεί η εμφάνιση κοιλιακού άλγους (20%)-συνήθως κολικοειδούς χαρακτήρα, καθώς και η απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα, η οποία συχνά συνοδεύεται από αναιμία χρόνιας νόσου. Οι ασθενείς συχνά αναφέρουν κακουχία και απώλεια βάρους, ενώ σε προχωρημένα στάδια παρατηρείται οσφυαλγία, συμπτώματα από το ουροποιητικό ή και πνευλικός πόνος, στα πλαίσια διήθησης παρακείμενων δομών και οργάνων, καθώς και ίκτερος ή και ηπατομεγαλία.

Στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου πρωταρχική θέση κατέχει η διατροφή. Δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά ζωϊκής προέλευσης, φυτικά έλαια υψηλού κορεσμού, τρόφιμα με χαμηλά ποσοστά φυτικών ινών, επεξεργασμένα ζωϊκά προϊόντα, καθώς και η αυξημένη καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ (>30 γρ την ημέρα), όπως και το κάπνισμα αποτελούν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ορθικού καρκίνου. Επιπλέον, το αυξημένο βάρος σώματος και η κεντρική παχυσαρκία επηρεάζουν την εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Ουσιώδους σημασίας αποτελεί τέλος, το οικογενειακό και ατομικό ιστορικό του ασθενούς: πολύποδες παχέος εντέρου ή η ύπαρξη νόσου crohη ή ελκώδους κολίτιδας-με διάρκεια άνω της 10ετίας-, σχετίζονται με 5-7% συνολικά και 1% ανά έτος, αντίστοιχα, αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου ορθού.

Η αλληλουχία αδενώματος-καρκινώματος αναγνωρίζεται ως η διαδικασία μέσω της οποίας αναπτύσσονται τα περισσότερα καρκινώματα του παχέος εντέρου. Το εάν ο καρκίνος του παχέος εντέρου προκύπτει de novo ή εξελίσσεται από κάποιον πολύποδα που ήταν αρχικά καλοήθης αποτελεί αντικείμενο αρκετών μοριακών μελετών. Αν και υπάρχουν λίγες τεκμηριωμένες περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου που προκύπτουν de novo από φυσιολογικό εντερικό βλεννογόνο, αυτές παραμένουν σπάνιες και η εγκυρότητα της αλληλουχίας αδενώματος-καρκινώματος είναι πλέον ευρέως αποδεκτή. Η μέση ηλικία για την ανακάλυψη καλοήθων

πολύποδων του παχέος εντέρου είναι 50 ετών. Η μέση συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου είναι περίπου στα 60 έτη. Αυτό υποδηλώνει πως χρειάζεται ένα χρονικό διάστημα 10 ετών για την πρόοδο και εξέλιξη ενός αδενωματώδους πολύποδα σε καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, εκτιμάται πως ένας πολύποδας μεγαλύτερος από 1εκ σε διάμετρο έχει κίνδυνο μετάπτωσης σε καρκίνο περίπου 2,5% σε 5 χρόνια, 8% στη δεκαετία και 24% σε είκοσι έτη. Το μέγεθος του πολύποδα είναι καθοριστικής σημασίας για την πιθανότητα εξέλιξης αυτού σε καρκίνο. Ως εκ τούτου έχει επικρατήσει η άποψη πως όσο μεγαλύτερος είναι ο πολύποδας, τόσο μεγαλύτερος είναι και ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθους όγκου.[27]

Ιστολογία-Γενετική

Ιστοπαθολογικά, η πλειοψηφία του καρκίνου του ορθού αναπτύσσεται μέσω χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN_chromosomal instability), με το 13% να εμφανίζει ανεπαρκές MMR (mismatch-repair). Το MMR, το οποίο υπάρχει σε οργανισμούς από προκαρυώτες έως ευκαρυώτες, είναι ένας εξαιρετικά διατηρημένος μηχανισμός επιδιόρθωσης στην κυτταρική εξέλιξη. Βρέθηκε για πρώτη φορά ως αιτιολογική μεταβολή της σε ασθενείς με σύνδρομο Lynch το 1993. Το σύστημα MMR παίζει βασικό ρόλο στον εντοπισμό και την επιδιόρθωση των αναντιστοιχιών νουκλεοτιδίων που προκύπτουν κατά τη διάρκεια του γενετικού ανασυνδυασμού ή ως αποτέλεσμα βλάβης που προκαλείται από εξωτερικές φυσικές ή χημικές προσβολές. Το MMR εγγυάται την ακεραιότητα και τη σταθερότητα του γονιδιώματος και αποφεύγει την εισαγωγή και τη διαγραφή ανώμαλου DNA στους μικροδορυφόρους. Η απενεργοποίηση των γονιδίων MMR και η δυσλειτουργία της αντίστοιχης πρωτεΐνης μπορεί να είναι τα αποτελέσματα μεταλλάξεων της βλαστικής σειράς ή των αυθόρμητων αλλαγών υπερμεταλλαγής, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν μικροδορυφορική αστάθεια (MSI). Έχει αναφερθεί ότι η dMMR εμφανίστηκε συχνότερα σε όγκους πρώιμου σταδίου από ό, τι σε προχωρημένα νεοπλάσματα. Η συχνότητα εμφάνισης dMMR σε μεταστατικό κολο-ορθικό καρκίνο (CRC) ήταν 5%, η οποία ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι σε CRC πρώιμου σταδίου (19,72%). Επιπλέον, παρατηρείται μια ισχυρή κλινική σχέση μεταξύ της κατάστασης MMR και του κολοορθικού καρκίνου (CRC_colorectal cancer). Το dMMR / MSI-H εμφανίζεται σε έως και 15% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου. Αρκετές κλινικοπαθολογικές μεταβλητές, όπως η θέση του όγκου, η προχωρημένη ηλικία των ασθενών (> 65 ετών), η κακή διαφοροποίηση του όγκου, το περιεχόμενο διπλοειδούς DNA και η μετάλλαξη BRAF V600E βρέθηκαν να σχετίζονται με τον επιπολασμό του MSI-H. Μια μετα-ανάλυση επιβεβαίωσε ότι οι ασθενείς με CRC και dMMR είχαν χαμηλότερη επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με pMMR, κάτι που μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη BRAF V600E. Το διάστημα επιβίωσης των ασθενών χωρίς περαιτέρω εξέλιξη-πρόοδο της νόσου (progression-free survival-mPFS) ήταν 6,2 μήνες σε ασθενείς με dMMR και 7,6 μήνες σε ασθενείς με pMMR (HR 1,33, P = 0,001), ενώ το mOS ήταν 13,6 μήνες και 16,8 μήνες,

αντίστοιχα (HR 1,35, P = 0,001). Μελέτη της Mayo Clinic έδειξε ότι ασθενείς με CRC και MSI-H είχαν πιο πρώιμη υποτροπή της νόσου (12,9 μήνες έναντι 20,9 μηνών, P = 0,034) και μικρότερη συνολική επιβίωση (28,1 μήνες έναντι 37,4 μηνών, P = 0,99) από τους ασθενείς με MSS.

Επιπλέον αντικείμενο έντονου ερευνητικού ενδιαφέροντος, αποτελεί τα τελευταία χρόνια η έννοια του έκκολλαπτόμενου όγκου (tumor budding). Η παρουσία μεμονωμένων κυττάρων ή μικρών συστάδων μικρότερων από 5 κυττάρων στο εμπρόσθιο όριο του όγκου θεωρείται ως έκκολλαπτόμενος όγκος. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι ο υψηλός όγκος που εκδηλώνεται σε αδενοκαρκινώματα, που προκαλείται από πολύποδα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για λεμφαδενική εμπλοκή, με το tumor budding να είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας σε ορισμένες από αυτές. Παρομοίως, η ανεπιθύμητη πρόγνωση της εκδήλωσης υψηλού όγκου έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με ορθικό καρκίνο σταδίου II και υποστηρίχθηκε η συμπερίληψή της ως παράγοντας υψηλού κινδύνου για τη λήψη αποφάσεων χημειοθεραπείας για τους ασθενείς αυτούς.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι στην πλειοψηφία του σποραδικός. Ωστόσο υπάρχει και σε ένα μικρό ποσοστό συσχέτιση με κληρονομικά σύνδρομα, με μεγαλύτερη συχνότητα στο σύνδρομο Lynch και την οικογενή πολυποδίαση (Familial Adenomatous polyposis-FAP). Το σύνδρομο Lynch σχετίζεται με μεταλλάξεις γονιδίων που συμμετέχουν στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού του κυττάρου (mismatch repair). Κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα πιο αναλυτικά, πρόκειται για γονίδια MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Οι μεταλλάξεις αυτές οδηγούν σε μικροδορυφορική αστάθεια και λάθη κατά την αντιγραφή του DNA σε συγκεκριμένες θέσεις. Η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου είναι διαφορετική ανάλογα με το γονίδιο που φέρει τη μετάλλαξη. Συχνότερα, οι φορείς μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά αναπτύσσουν καρκίνο παχέος εντέρου και ενδομητρίου. Από την άλλη, η συγγενής αδενωματούδης πολυποδίαση (FAP) οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου APC-Adenomatous Polyposis Coli, το οποίο συμμετέχει στις διαδικασίες του κυττάρου για τη διατήρηση του πολλαπλασιασμού και της λειτουργίας του. Συγκεκριμένα, πρόκειται για ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εμποδίζει τα κύτταρα από το να διαιρούνται ανεξέλεγκτα. Το εν λόγω σύνδρομο κληρονομείται με τον αυτοσωμικό επικρατή χαρακτήρα. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί μεταλλάξεις του γονιδίου MUTYH, που σχετίζεται με την ορθή αντιγραφή του γενετικού υλικού. Σε αυτή την περίπτωση, η κληροδότηση γίνεται με το αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, και οι κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου είναι πιο σπάνιες. Διαγνωστικά διαπιστώνεται η παρουσία εκατοντάδων/χιλιάδων πολυπόδων σε όλο το μήκος του παχέος εντέρου, ενώ παράλληλα παρατηρούνται οστεώματα, συγγενής υπετροφία του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, επιδερμοειδείς κύστες και ινώματα.

Διάγνωση:

Η gold standard μέθοδος για την διάγνωση του κόλο-ορθικού καρκίνου παραμένει αδιαμφισβήτητη η ενδοσκόπηση του κατώτερου πεπτικού σωλήνα. Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του ορθού, διαγνωστικά αρκεί και η απλή ορθοσκόπηση, ωστόσο πάντα πραγματοποιείται πλήρης κολοσκόπηση προς αποκλεισμό ή εντοπισμό σύγχρονων βλαβών του παχέος εντέρου. Η ενδοσκόπηση αποτελεί το πιο χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο καθώς είναι μια μέθοδος απλή, σχετικά εύκολη και χωρίς ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά επιπλοκών, με χαμηλό κόστος και κυρίως, με άμεσο διαγνωστικό αποτέλεσμα. Μείζον πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η δυνατότητα λήψης βιοψιών, και κατεπέκταση η παθολογοανατομική προεγχειρητική διάγνωση ή έστω, ο προεγχειρητικός 'προσανατολισμός', βάσει του οποίου θα αποφασιστεί και η ορθότερη θεραπευτική επιλογή.

Επιπλέον, ειδικά για τον καρκίνο του ορθού, η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί χρήσιμο εργαλείο περαιτέρω διερεύνησης. Είναι μια μέθοδος αρκετά ακριβής, συγκριτικά με την αξονική τομογραφία (CT): ως προς το βάθος διήθησης παρέχει ακρίβεια 66-92% και 60-90% ως προς την διασπορά στους επιχώριους λεμφαδένες. Επιπροσθέτως, δύναται να εκτιμήσει την αγγειακή και περινευρική διασπορά, αλλά υποσταδιοποιεί την τοπική διήθηση του όγκου (Tx). Αντιθέτως παραμένει ακριβής μέθοδος για την τοπική σταδιοποίηση της νόσου, και αποτελεί διαγνωστική μέθοδο εκλογής για τον τοπικά προχωρημένο ορθικό καρκίνο. Συμπερασματικά, η μαγνητική τομογραφία με πρωτόκολλο ορθού αποτελεί ενδεχομένως την πιο αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδο διάγνωσης του ορθικού καρκίνου. Με ευαισθησία 89-86%, ειδικότητα 71-76% και ακρίβεια 85%, η MRI παρουσιάζει μεγάλη αξιοπιστία στον καθορισμό του βαθους περιοριστικής επέκτασης. Μπορεί να παρέχει δυσχερή διάκριση μεταξύ όγκων T1-T2, ωστόσο αναδυσκλεύει με σαφήνεια την επέκταση των όγκων στο μεσοορθό και καθορίζει επακριβώς το T3 στάδιο αυτών. [28]

Για την απαραίτητη εκτίμηση της τοπικής διήθησης της νόσου γίνεται χρήση του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος (ERUS). Με την μέθοδο αυτή έχουμε μεγάλη ακρίβεια στην εκτίμηση του βαθους διήθησης, ιδίως για T1 χαμηλού σταδίου όγκους, καθώς επιτυγχάνει ορθή 'T' σταδιοποίηση σε ποσοστό 80-97%. Παρέχει ευαισθησία στην διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων, ενώ δύναται επίσης να εκτιμήσει την πιθανή διήθηση του προστάτη αδένος και της ουροδόχου κύστεως, στα πλαίσια τοπικά προχωρημένης νόσου. Υπερέχει της MRI για όγκους T1, ενώ είναι ισάξιο αυτής για όγκους σταδίου T2 και T3. Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η πιθανή υπερεκτίμηση [28].

Ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο ορθού, οφείλουν να απεικονίζονται με αξονική τομογραφία (CT-computing tomography), κυρίως στα πλαίσια σταδιοποίησης, με την ανάδειξη ή όχι

σύγχρονων βλαβών ή μεταστατικών εστιών και εντός και εκτός πεπτικού σωλήνα. Επιπλέον, η αξονική τομογραφία έχει τη δυνατότητα εντόπισμού θετικών λεμφαδένων σε ποσοστό περίπου 60%, με θετικούς να θεωρούνται όσοι λεμφαδένες έχουν μέγιστη διάμετρο πάνω από 10 χιλιοστά.

Τέλος, η υπολογιστική τομογραφία PET scan είναι ακόμα ένα εργαλείο διάγνωσης και σταδιοποίησης, ωστόσο αποτελεί μια μέθοδο με αρκετά υψηλό κόστος. Μπορεί ενδεχομένως να αναδείξει επιπλέον βλάβες, ωστόσο έχει υψηλά ποσοστά ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στα πλαίσια φλεγμονής ή αποστημάτων. Ως επι το πλείστον, η χρήση της δεν είναι ευρεία. [28]

Ουσιαστικής σημασίας είναι η προεγχειρητική κατανομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων και διαφοροποίηση αυτών με ύποπτα για κακοήθεια χαρακτηριστικά, γεγονός που καθορίζει και προβλέπει τόσο την πρόγνωση των ασθενών μακροπρόθεσμα, όσο και την ανταπόκριση αυτών και την αποτελεσματικότητα της νεοεπιχειρητικής θεραπείας και του χειρουργείου.

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την επιλεκτική εκτομή των πλάγιων λεμφαδένων, ανάλογα με ποικίλλα χαρακτηριστικά στην αρχική απεικόνιση, συγκριτικά με την απεικόνιση μετά την χημειο-ακτινοθεραπεία. Το μέγεθος του λεμφαδένα αποτέλεσε τον πρωταρχικό δείκτη που χρησιμοποιήθηκε, με τα κριτήρια μεγέθους να κυμαίνονται μεταξύ 6mm, 8mm και 10mm. Ωστόσο, νέες μελέτες αποδεικνύουν την μη αποτελεσματική προγνωστική αξία του μεγέθους του λεμφαδένα, εξαιρώντας το σταδιακά από τα κριτήρια κακοήθειας, καθώς παρατηρούνται αυξημένα ποσοστά υποτροπής σε λεμφαδένες ακόμη και κάτω των 4mm σε μέγιστη διάμετρο. Πιο συγκεκριμένα, οι Grubnic et al. ανέφεραν ότι η μέση τιμή για τη μέγιστη διάμετρο των φυσιολογικών πυελικών LNs ήταν 4 mm για τους λεμφαδένες της κοινής λαγόνιου και τους θυρεοειδείς, 5 mm για λεμφαδένες της έξω και έσω λαγόνιου, και 6 mm για λεμφαδένες της υπογαστρικής περιοχής. Ωστόσο, μικρομεταστάσεις ανιχνεύονται συχνά σε μικρούς λεμφαδένες, καθιστώντας τη μέγιστη διάμετρο λεμφαδένα μη αξιόπιστο δείκτη για τον καθορισμό του σταδίου της μεταστατικής νόσου. [29]

Εκτός από το μέγεθος επομένως, το οποίο τείνει σταδιακά να εγκαταλείπεται ως κριτήριο κακοήθειας, η ύπαρξη ετερογένειας σήματος στην MRI καθώς και το ανομοιογένο όριο της λεμφαδενική κάψας αποτελούν τους πλέον αξιόπιστους δείκτες. Πρόσφατα απεικονιστικά ευρήματα, τα οποία μέσω MRI-high resolution, προβλέπουν τη λεμφαδενική συμμετοχή εστιάζοντας στα ανωτέρω χαρακτηριστικά, έχουν αυξήσει την ευαισθησία και την ειδικότητα της διαγνωστικής απεικόνισης.

Η μαγνητική τομογραφία δίνει την δυνατότητα αναγνώρισης ύποπτων λεμφαδένων πλάγιου πυελικού τοιχώματος στο 11,7% των ασθενών και η ανάλυση επιβίωσης έδειξε μειωμένη επιβίωση ελεύθερης νόσου σε αυτήν την ομάδα. Ωστόσο, η ισχυρή συσχέτιση της ανίχνευσης

λεμφαδενικών μεταστάσεων του μεσοορθού με την μέθοδο της MRI καθώς και άλλων χαρακτηριστικών περαιτέρω σταδιοποίησης της νόσου, έδειξε πως οι ύποπτοι πλάγιοι λεμφαδένες στη μαγνητική τομογραφία αντιπροσωπεύουν αυτοματα ένα ήδη προχωρημένο στάδιο της νόσου. Επομένως, η ανίχνευση ύποπτων λεμφαδένων με την χρήση μαγνητικής τομογραφίας δεν αποτελεί πλέον αξιόπιστο δείκτη για την πρόωρη αναγνώριση, πρόβλεψη και κατεπέκταση πιο άμεση και έγκαιρη αντιμετώπιση της ‘μεταστατικής’ νόσου. [29]

Έχουν αξιολογηθεί νέοι ειδικοί παράγοντες λεμφαδενικής αντίθεσης για την μαγνητική τομογραφία, όπως το παραμαγνητικό οξείδιο σιδήρου (USPIO). Το USPIO είναι ένας βιοαποδομήσιμος παράγοντας σκιαγράφησης, ειδικός για λεμφαδενικό ιστό, που έχει τη δυνατότητα να αναγνωρίζει τη λεμφαδενική μετάσταση, ανεξάρτητα από το μέγεθος του εκάστοτε λεμφαδένα. Πιο συγκεκριμένα, προκαλεί αλλαγή στην ένταση σήματος του LN στις T2 ακολουθίες. Οι φυσιολογικοί λεμφαδένες με τα μακροφάγα παρουσιάζουν απώλεια έντασης σήματος από φαγοκυττάρωση του USPIO, ενώ οι μεταστατικοί λεμφαδένες έχουν απεικονίζονται με περιοχές υψηλής έντασης σήματος, λόγω μετατόπισης μακροφάγων, οι οποίες αντιστοιχούν σε περιοχές διείσδυσης του όγκου. Η USPIO-MRI έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης των λεμφαδένων στη χημειοθεραπεία. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύονται πολλά υποσχόμενες.

Επιπλέον, διαγνωστική μέθοδος αξιολόγησης λεμφαδένων αποτελεί η MRI-διάχυσης (MRI-DWI). Βασίζεται στην επίδραση της απομάκρυνσης των εξωκυτταρικών μορίων νερού μέσω της κίνησης Brownian, με αποτέλεσμα η υψηλή ένταση σήματος (περιορισμός διάχυσης) να αντικατοπτρίζει την υψηλή κυτταρική πυκνότητα και η αυξημένη ένταση σήματος στην T2 ακολουθία να , υποδηλώνει την ύπαρξη κακοήθους βλάβης. Ως διαγνωστικό μέσο απεικόνισης, το DW-MRI έχει υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση λεμφαδένων, ενώ η ειδικότητα παραμένει χαμηλή.

Αντίθετα, η PET-CT έχει χαμηλότερη ευαισθησία λόγω του περιορισμού στην ανάλυση απεικόνισης, γεγονός που δεν επιτρέπει την ανεύρεση των μικρών μεταστατικών λεμφαδένων. Τέλος, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (ERUS) και η υψηλής ανάλυσης μαγνητική τομογραφία (MRI-high resolution) έχουν παρόμοια δυνατότητα να διακρίνουν μεταστατικούς και καλοήθεις λεμφαδένες εντός του μεσο-ορθού. [31]

Επιπλέον, η ανταπόκριση των λεμφαδένων στην νεοεπικουρική θεραπεία αποτελεί βέλτιστο προγνωστικό παράγοντα τόσο υποτροπής όσο και συνολικής επιβίωσης των ασθενών. Η υποομάδα των ασθενών που είχαν ύποπτους λεμφαδένες αλλά θετική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία είχε καλύτερα ποσοστά υποτροπής από τους μη ανταποκριθέντες. Επίσης, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στο διάστημα επιβίωσης ανευ υποτροπής (RFS) και στη συνολική επιβίωση (OS) μεταξύ της μη ύποπτων και ανταποκρινόμενων λεμφαδένων, γεγονός που εγείρει

το ερώτημα εάν η λεμφαδενική εκτομή μπορεί να πρέπει να καθιερωθεί από την υποομάδα ασθενών με λεμφαδενική νόσο μη-ανταποκρινόμενη στην προεγχειρητική θεραπεία.

Σταδιοποίηση:

Αρχικά η σταδιοποίηση ορίζεται από τον εντοπισμό του όγκου και της κраниουραίας επέκτασης αυτού, ώστε να γίνει η κατάταξη του ανάλογα με το τμήμα του ορθού στο οποίο εντοπίζεται (άνω, μέσο, κάτω ορθό).

Το σύστημα κατά Dukes έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ιδίως τις προηγούμενες δεκαετίες για την σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου, όμως σταδιακά έχει την τάση να εγκαταλείπεται. (A: νεόπλασμα περιορισμένο στον υποβλεννογόνιο, B1:διήθηση έως τη μυϊκή στιβάδα, B2:διήθηση πέρα από τη μυϊκή στιβάδα, C1: περιορισμένο στο τοίχωμα και λεμφαδενική διασπορά, C2: εξωεντερική και λεμφαδενική διασπορά, D: απομακρυσμένες μεταστάσεις).

Η κλασική σταδιοποίηση κατά TNM αποτελεί τον κύριο τρόπο ταξινόμησης του καρκίνου του ορθού.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2021, 12/22/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

REC-G
2 OF 2

Printed by Giorgos Tzikos on 5/11/2021 2:43:59 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2021 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2021 Rectal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification Table 1. Definitions for T, N, M

T	Primary Tumor
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4	Tumor invades* the visceral peritoneum or invades or adheres** to adjacent organ or structure
T4a	Tumor invades* through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor directly invades* or adheres** to adjacent organs or structures

N	Regional Lymph Nodes
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥ 0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
N1a	One regional lymph node is positive
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues
N2	Four or more regional lymph nodes are positive
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive

M	Distant Metastasis
M0	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs. (This category is not assigned by pathologists)
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

* Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (i.e., respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

** Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classification should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN prognostic factor should be used for perineural invasion.

Used with permission of the American College of Surgeons, Chicago, Illinois. The original source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition (2017) published by Springer International Publishing.

Version 1.2021, 12/22/20 © 2020 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

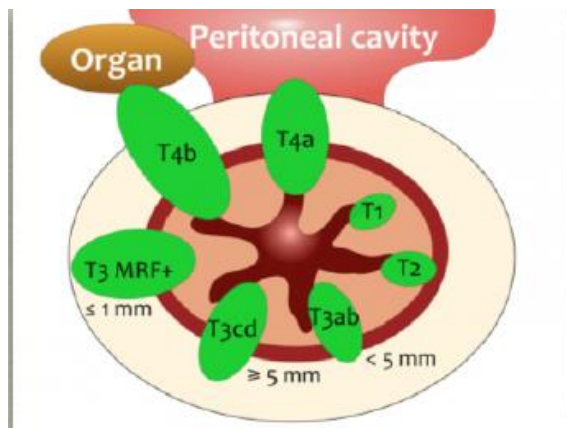
ST-1

Η ‘Τ’ σταδιοποίηση του ορθικού καρκίνου αφορά τη διήθηση του μυϊκού τοιχώματος και την εξωαυλική επέκταση της βλάβης. Η ‘Ν’ σταδιοποίηση αφορά την ανάδειξη τυχόν προσβεβλημένων λεμφαδένων εκτός του μεσοορθού, ενώ τέλος η ‘Μ’ σταδιοποίηση αφορά την ύπαρξη ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων. Επιπλέον στην τελική σταδιοποίηση αλλά και τελική αξιολόγηση της χειρουργικής εκτομής, ουσιώδους σημασίας είναι το περιμετρικό όριο εκτομής (circumferential margin-CRM) το οποίο αποδεικνύει την σχέση του όγκου με την μεσοορθική περιτονία (MRF). Αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα τοπικής υποτροπής και συνολικής επιβίωσης, καθώς θετικό CRM σχετίζεται με τοπική υποτροπή σε ποσοστό 22%, ενώ όγκοι με αρνητικό περιμετρικό όριο παρουσιάζουν υποτροπή μόνο στο 5% του συνόλου τους. Ανατομικά για τους όγκους ανώτερου ορθού η έννοια του CRM αφορά μόνο την οπίσθια επιφάνεια, για όγκους μέσου ορθού, η έννοια του CRM επεκτείνεται τόσο οπισθίως όσο και στα πλάγια, ενώ για το κατώτερο ορθό η αξιολόγηση του περιμετρικού ορίου κρίνεται συγκριτικά με την αξιολόγηση διήθησης του συστήματος των σφιγκτήρων και του πρωκτικού δακτυλίου, ωστόσο στο επίπεδο αυτό η μεσοορθική περιτονία είναι πολύ κοντά στο πρόσθιο τοίχωμα και πολύ συχνά οι όγκοι θεωρούνται εξ αρχής CRM θετικοί. Θετικό CRM θεωρείται όταν αποδειχθεί η ύπαρξη καρκινικών κυττάρων σε απόσταση κάτω του ενός χιλιοστού (<1χιλ) από το όριο εκτομής. Τέλος, η αγγειακή διήθηση του όγκου (EMVI) και η σχέση του με το σύμπλεγμα των σφιγκτήρων και ανελκτήρων είναι καθοριστικής σημασίας για την επιλογή της θεραπείας των ασθενών καθώς αποτελεί επίσης και ανεξάρτητο παράγοντα τοπικής και απομακρυσμένης υποτροπής και κατεπέκταση μειωμένης επιβίωσης. [28]



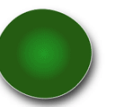
Πιο συγκεκριμένα, η ‘Τ-σταδιοποίηση’ αφορά το βάθος διήθηση της περιοριστικής επέκτασης του όγκου, και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης. Το T2 στάδιο αποτελούν οι όγκοι που επεκτείνονται στο μυϊκό τοίχωμα του ορθού αλλά όχι πέραν αυτού. Στο T3 στάδιο υπάρχει διήθηση της μυϊκής στιβάδας και επέκταση του όγκου στο περιοριστικό λίπος. Οι όγκοι αυτού του σταδίου αποτελούν μια ετερογενή ομάδα με την 5ετή επιβίωση να καθορίζεται από το βάθος της διήθησης, γι αυτό και ταξινομούνται περαιτέρω σε τέσσερις υποκατηγορίες:

- T3a: Επέκταση του όγκου <1χιλ
- T3b: Επέκταση του όγκου 1-5χιλ
- T3c: Επέκταση του όγκου 5-15χιλ
- T3d: Επέκταση του όγκου >15χιλ

Τέλος, το στάδιο T4 έχει άμεση σχέση με την περιτοναϊκή ανάκαμψη. Η ανάκαμψη του περιτοναίου αποτελεί το κατώτερο τμήμα του, στο άνω όριο των σπερματοδόχων κύστεων. Η διήθηση αυτής της ανατομική δομής καθιστά αυτόματα τον όγκο σταδίου T4a, ενώ η διήθηση οποιασδήποτε γειτονικής δομής ή οργάνου αποτελεί όγκο σταδίου T4b. [30]



Για την ‘N-σταδιοποίηση’ δεν υπάρχει ιδανική απεικονιστική μέθοδος. Η MRI χρησιμοποιείται ως η πιο αξιόπιστη υπάρχουσα μέθοδος απεικόνισης των λεμφαδενικών μεταστάσεων, με ευαισθησία 77%, ειδικότητα 71% και ακρίβεια 59-83%. Πέρα από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, όπως η ετερογένεια του σήματος και τα ανώμαλα όρια περιγράμματος, το μέγεθος αποτελεί ίσως τον πιο καθοριστικό παράγοντα για την κατάταξη των απεικονιζόμενων λεμφαδένων ως παθολογικούς. Γενικώς, λεμφαδένες με μέγεθος άνω των 8 χιλιοστών θεωρούνται παθολογικοί. Ωστόσο, αυτό παραμένει αναξιόπιστο κριτήριο καθώς το 30-50% των τελικών μεταστατικών λεμφαδένων στον ορθικό καρκίνο έχουν μέγιστη διάμετρο κάτω των 5 χιλιοστών [13].

N-stage - suspicious nodes			
	Indistinct	Heterogeneous	Round
Malignant characteristics			
Short axis	<ul style="list-style-type: none"> - < 5mm : needs 3 malignant characteristics - 5 -9mm : needs 2 malignant characteristic - > 9mm : always suspicious 		
cN-stage	<ul style="list-style-type: none"> - N0 : no suspicious lymph nodes - N1 : 1-3 suspicious lymph nodes - N2 : ≥ 4 suspicious lymph nodes 		

**American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Rectal Cancer 8th ed., 2017**

Table 2. Prognostic Groups

	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1, T2	N0	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
Stage IIB	T4a	N0	M0
Stage IIC	T4b	N0	M0
Stage IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
Stage IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
Stage IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b
Stage IVC	Any T	Any N	M1c

Θεραπευτική αντιμετώπιση:

Η αντιμετώπιση και θεραπεία του ορθικού καρκίνου παρουσιάζει τεράστια εξέλιξη. Νέες θεραπευτικές εναλλακτικές παρουσιάζονται συνεχώς. Η αντιμετώπιση του καθορίζεται αναλόγως με το στάδιο της νόσου και την γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, και διαχωρίζεται σε δύο κύριες κατηγορίες: τη μη επεμβατική και την επεμβατική θεραπεία. Η συντηρητική μέθοδος αφορά την χρήση ακτινοθεραπείας με ή χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, τόσο πριν το χειρουργείο (νεοεπικουρική θεραπεία) όσο και μετεγχειρητικά (επικουρική). Από την άλλη, η επεμβατική θεραπεία διαχωρίζεται επιπλέον σε δύο υποκατηγορίες: την επεμβατική μη χειρουργική αντιμετώπιση και στην χειρουργική θεραπεία.

Στην επεμβατική αλλά μη χειρουργική θεραπεία, πρωταρχικό ρόλο έχει η ενδοσκόπηση. Ενδοσκοπική αντιμετώπιση μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε εντοπισμένη-περιορισμένη νόσο, στην οποία δεν έχουν διαγνωστεί μεταστατικοί λεμφαδένες και κυρίως, μόνο στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες μπορεί να επιτευχθεί πλήρης εκτομή. Για τον λόγο αυτό, από τους γαστρεντερολόγους χρησιμοποιείται η ταξινόμηση κατά Paris (Paris Classification):

- στάδιο 0-I(Is): πολυποειδής βλάβη
- στάδιο II: a_ επιφανειακή βλάβη-υπερυψωμένη, b_επίπεδη βλάβη, c_ρηχή επιφανειακή βλάβη
- στάδιο III: βλάβη εσκαμμένη

Το Is παρουσιάζει ποσοστό κακοήθειας 7,5%, ενώ στο στάδιο Πα-с, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 31,8%. Γενικότερα, όσο μεγαλύτερη είναι η βλάβη τόσο αυξάνεται το ποσοστό πιθανής διήθησης, ενώ η κεντρική εξέλκωση αποτελεί σημείο αυξημένης κακοήθειας. [32]

Τρεις είναι οι πιο διαδεδομένοι μέθοδοι ενδοσκοπικής εξαίρεσης πιθανής νεοπλασίας του ορθού. Η πολυπεκτομή με βρόγχο (Snare Polypectomy), ενδοσκοπική βλενογόννια εκτομή (Endoscopic Mucosal Resection-EMR), και η ενδοσκοπική υποβλεννογόννια εκτομή (Endoscopic Submucosal Dissection-ESD). Η EMR συνδυάζει την τεχνική της πολυπεκτομής με βρόγχο και την υποβλεννογόννια έγχυση διαλύματος. Διακρίνεται επιπλέον σε δύο κατηγορίες: την EMR με en block εκτομή της μάζας που αφορά βλάβες <2 εκατοστών, και σε EMR με piecemeal εκτομή (EPMR) για άνω των 2 εκατοστών επίπεδες βλάβες που δεν μπορούν να εξαιρεθούν en block και τεμαχίζονται. Τυχόν υπολειμματικός ιστός δύναται να καυτηριαστεί με APC. Για βλενογονικές εξεργασίες άνω των 2 εκατοστών, οι οποίες παρουσιάζουν έστω και την ελάχιστη διήθηση εντός της υποβλεννογονίου στιβάδας, ή για εξεργασίες κάτω των 2 εκατοστών που αφορούν τον βλεννογόνο, οι οποίες όμως παρουσιάζουν σημαντικού βαθμού ίνωση και η εκτομή τους με EMR καθίσταται αδύνατη, η εξαίρεση τους πραγματοποιείται με ESD, τεχνική που επιτρέπει την en block εκτομή τους. [33]

Ως προς το ογκολογικό αποτέλεσμα, η ενδοσκοπική αντιμετώπιση είναι αρκετή για Tis, καθώς νεοπλάσματα αυτής της κατηγορίας δεν σχετίζονται με λεμφαδενική διασπορά. Επιπλέον, αντιμετώπιση μετά την ενδοσκοπική εξαίρεση, χρήζουν βλάβες που από την ιστολογική εξέταση του ενδοσκοπικά εξαιρεθέντος παρασκευάσματος, προκύπτουν θετικά όρια εκτομής, υποβλεννογόνια διήθηση >1000μm ή βλάβες σταδίου 4 κατά Haggitt, θετικό tumour budding, χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα ή επιβεβαίωση αγγειακής ή λεμφαγγειακής διασποράς.

Η χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του ορθού αποτελεί την πλέον ενδεδειγμένη ογκολογικά αντιμετώπιση. Η επιλογή της εκάστοτε χειρουργικής προσέγγισης καθορίζεται ανάλογα με την θέση του όγκου. Οι όγκοι κατώτερου ορθού, σχετικά μικρού μεγέθους και έκτασης, αντιμετωπίζονται με τοπική εκτομή της νεοπλασματικής εξεργασίας είτε με ανοιχτή διαπρωκτική εκτομή είτε με διαπρωκτική ενδοσκοπική ελάχιστα επεμβατική χειρουργική (TEM-TAMIS), καθώς επίσης, και με διαμεσοσφιγκτηριακή εκτομή του ορθού, με συνοδό μερική ή ολική εκτομή του έσω σφιγκτήρα. Συγκριτικά, η χειρουργική TEM/TAMIS και η ενδοσκοπική ESD εκτομή έχουν σχεδόν παρόμοια ποσοστά επιπλοκών, υποτροπής και en block εκτομής. Παρόλο την μικρή υπεροχή της TEM, οι μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η κατάλληλη θεραπεία εν τέλει είναι αυτή με την οποία είναι πλέον εξειδικευμένος και εξοικειωμένος ο εκάστοτε θεράπων ιατρός. [17]

	ESD	TEM
En block	87,8%	98,7%
R0 εκτομή	74,6%	88,5%
Επιπλοκές	8%	8,4%
% υποτροπής	2,6%	5,2%

Επιπλέον, διαδεδομένες μέθοδοι αποτελούν η πρόσθια εκτομή του ορθού: υψηλή, χαμηλή ή πολύ χαμηλή αναλόγως της θέσης του όγκου. Όγκοι του μέσου ορθού αντιμετωπίζονται με χαμηλή πρόσθια εκτομή του ορθού, με συνοδό Ολική Εκτομή του Μεσοορθού και 1εκ καθαρό περιφερικό όριο. Για όγκους του κατώτερου ορθού, σταδίου T2-T3, με απόσταση ≥ 1 εκ από τον έξω σφιγκτήρα, προτιμάται η διαμεσοσφιγκτηριακή χαμηλή πρόσθια εκτομή. Τέλος, για όγκους κατώτερου ορθού, που η ογκολογικά ορθώς εκτομή τους (με περιμετρικό όριο 1 εκατοστό) συνεπάγεται αυτόματα και εκτομή τμήματος του έξω σφιγκτήρα, η αντιμετώπιση γίνεται με κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Σημαντικό ‘εργαλείο’ στην θεραπευτική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου είναι η χρήση της ακτινοθεραπείας ή/και χημειοθεραπείας, που αποκτά όλο και περισσότερο έδαφος τις τελευταίες δεκαετίες. Η χορήγηση ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) μπορεί να γίνει είτε προεγχειρητικά (νεοεπικουρική, εφόδου), στοχεύοντας στην υποσταδιοποίηση του νεοπλάσματος και την διευκόλυνση στην αφαίρεσή του, είτε μετεγχειρητικά (επικουρική ΑΚΘ), με στόχο την εξάλειψη τυχόν υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων. Η διήθηση της μεσοορθικής περιτονίας, που αυτόματα σημαίνει και θετικό περιμετρικό όριο, καθώς και η ύπαρξη περιφερικών καρκινικών οζιδίων, τα οποία υποδηλώνουν λεμφαδενικές μεταστάσεις ακτινωτά του όγκου, αποτελούν τα κύρια σημεία για την απόφαση της έναρξης ακτινοθεραπείας. Στοιχεία από δυο μετα-αναλύσεις αποδεικνύουν την υπεροχή της νεοεπικουρικής (neoadjuvant) ακτινοθεραπείας έναντι του χειρουργείου ως μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε μετα-ανάλυση του 2000, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε neoadjuvant ΑΚΘ και μετέπειτα χειρουργείο, παρουσίασαν αύξηση της συνολικής επιβίωσης (overall survival-OS, $P=0.03$), και μείωση του ποσοστού υποτροπής της νόσου ($P=0,001$). Σε δεύτερη μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2001, η τοπική υποτροπή σε όσους ασθενείς υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική ΑΚΘ ήταν μειωμένη κατά 46%, έναντι 37% μείωσης στην επικουρική ΑΚΘ, συγκριτικά με αντίστοιχα ποσοστά υποτροπής στην ομάδα ασθενών που υποβλήθηκαν απλώς σε χειρουργική εκτομή του όγκου. Επιπλέον, το cause specific death (CSS), ανέρχεται σε ποσοστό 46% για την ομάδα ασθενών με προεγχειρητική ΑΚΘ έναντι 50% αυτών που υποβλήθηκαν απευθείας σε χειρουργείο. Συμπερασματικά, η νέο-επικουρική

ΑΚΘ μειώνει την τοπική υποτροπή της νόσου, αυξάνει την επιβίωση (cause specific survival, overall survival), και έχει αποδεδειγμένο όφελος σε νέους ασθενείς, με αυξημένο προσδόκιμο επιβίωσης, και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί πως η συγχρόνηση χημειοθεραπείας (ΧΜΘ) μαζί με το ακτινοθεραπευτικό σχήμα, αυξάνει την παθολογοανατομική ανταπόκριση στην νεοεπικουρική θεραπεία και μειώνει τα ποσοστά θετικού περιμετρικού ορίου (CRM), ενώ συμβάλλει στην υποσταδιοποίηση της νεοπλασματικής εξεργασίας προεγχειρητικά. [34]

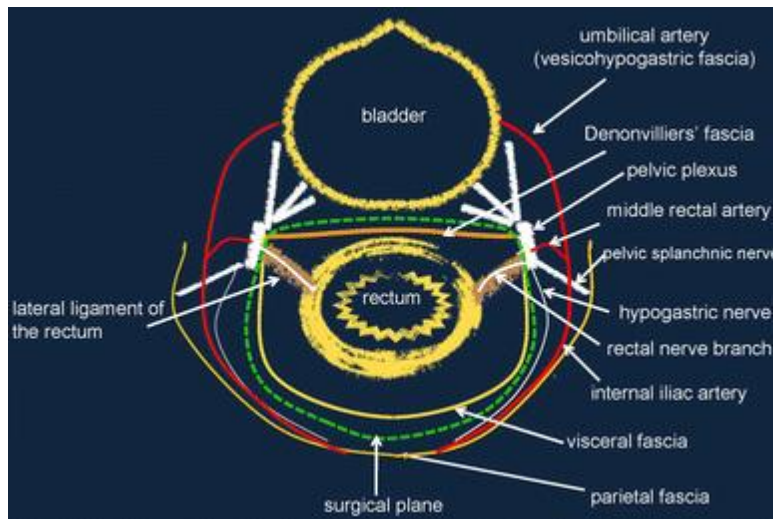
Συγκριτικά, η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία παρουσιάζει παρόμοια ποσοστά πενταετούς επιβίωσης (5year-overall survival, 5y-OS) με την μετεγχειρητική-επικουρική ΑΚΘ: 76% έναντι 74%. Ωστόσο, από μια μελέτη φάσης III, στην οποία συμπεριλαμβανόταν ασθενείς σταδίου T3,T4, και με θετικούς λεμφαδένες (LN+) , αποδεικνύεται, στατιστικώς σημαντικό, η υπεροχή της νεοεπικουρικής θεραπείας έναντι της μετεγχειρητικής ΑΚΘ. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της τοπικής υποτροπής στην πενταετία σε ποσοστό 6%, έναντι 14% της adjuvant (P=0,006). Επιπλέον, μειώνεται η μετακτινική τοξικότητα στο 27% από το αντίστοιχο 40% της επικουρικής θεραπείας για την οξεία , και στο 14% σε νεοεπικουρική ΑΚΘ, έναντι του 24% της μετεγχειρητικής, για την απώτερη τοξικότητα (P=0,01). [34]

Ως προς την διάρκεια και το σχήμα της νέο-επικουρικής ΑΚΘ/ΧΜΘ, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, απέδειξε πως δεν υπάρχει διαφορά στην επιλογή σχήματος για νόσο σταδίου T3 ως προς την τοπική υποτροπή. Αντιθέτως, για όγκους κατώτερου ορθού (<5εκατοστά απόσταση από πρωκτικό δακτύλιο) προτιμάται πάντοτε το μακρύ σχήμα ΑΚΘ. Οι ασθενείς μπορούν να οδηγηθούν στο χειρουργείο 10 ημέρες μετά από βραχύ σχήμα ΑΚΘ/ΧΜΘ και 4-12 εβδομάδες έπειτα από μακρύ σχήμα. [34]

Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (ESMO guidelines) όγκοι ορθού, σταδίου T3a/b, χρήζουν νεοεπικουρικής θεραπείας, την οποία μπορούν ενδεχομένως να αποφύγουν σε περιπτώσεις επίτευξης άρτιου ογκολογικά χειρουργικού αποτελέσματος. Ασθενείς με ορθικό καρκίνο σταδίου T3b/T4, EMVI+, LN+ πρέπει ανεξαιρέτως να υποβάλλονται σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, μακρού ή βραχέος σχήματος, μειώνοντας την πιθανότητα τοπικής υποτροπής της νόσου. [35]

Η πρόοδος της θεραπείας με την καθολική εφαρμογή της ολικής εκτομής του μεσοορθού (total mesorectal excision-TME) σε συνδυασμό με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, έχει βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο ορθού. Η Total mesorectal excision (TME) είναι μια τυπική χειρουργική τεχνική για τη θεραπεία του καρκίνου του ορθού, που περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1982 από τον καθηγητή Bill Heald στο Νοσοκομείο Basingstoke του Ηνωμένου Βασιλείου. Πρόκειται για εκτομή της μεσοορθικής

περιτονίας μαζί με το τμήμα του ορθού που περιέχει τον όγκο και όλους τους περιβάλλοντες ιστούς, περικλείοντας τους λεμφαδένες του μεσοορθού και τα αντίστοιχα αγγεία. Η ολική εκτομή μεσοορθού (TME) έχει καθιερωθεί και αποτελεί πλέον, εδώ και δεκαετίες, το gold standard στην θεραπεία του ορθικού καρκίνου. Επιπλέον, προσαρμοζόμενη στα νέα δεδομένα, μπορεί να πραγματοποιηθεί ανοιχτά, λαπαροσκοπικά ακόμα και ρομποτικά χωρίς να επηρεαστεί το ογκολογικό αποτέλεσμα και χωρίς αύξηση των περιεγχειρητικών επιπλοκών.



Η ογκολογικώς ορθή εκτομή του ορθού περιλαμβάνει τα εξής βήματα: υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας (IMA) 1-2 cm από την έκφυση της από την αορτή. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγεται ή έστω ελαχιστοποιείται η πιθανότητα κάκωσης των κάτω υπογάστριων νεύρων και η εμφάνιση παλίνδρομης εκσπερμάτισης σε άρρενες ασθενείς. Επίσης, με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται συναφαίρεση του κυτταρολιπώδους ιστού που περιέχει τους κορυφαίους λεμφαδένες (N3) κατά συνέχεια ιστού με το παρασκεύασμα. Επιπλέον, απαραίτητο βήμα της TME είναι η υψηλή απολίνωση της κάτω μεσεντερίου φλέβας (IMV) στο κάτω χείλος του παγκρέατος, γεγονός που επιτρέπει την πλήρη κινητοποίηση του αριστερού κόλου και επίτευξη της τελικής αναστόμωσης χωρίς τάση. Ακολουθεί, όπως ήδη αναφέρθηκε, η πλήρης κινητοποίηση του αριστερού κόλου και της σπληνικής καμπής και εκτομή του σιγμοειδούς κόλου (“division of convenience of sigmoid”), επιτρέποντας έτσι τον καλύτερο χειρισμό του περιφερικού τμήματος για την παρασκευή του μεσοορθού. Τέλος, εκτομή του ορθού με ακέραιο το μεσο-ορθό και πλήρης εκτομή αυτού.

Σε συγκεκριμένες ενδείξεις, όπως άρρενες ασθενείς με στενή και βαθιά πύελο, με αυξημένο BMI σώματος και κεντρική παχυσαρκία, σε όγκους <12 εκ απόστασης από τον πρωκτικό δακτύλιο και διαμέτρου >3εκ, καθώς και σε ασθενείς με ασαφές χειρουργικό πλάνο λόγω προηγηθείσας ΑΚΘ, εναλλακτική αποτελεί η διαπρωκτική ολική εκτομή μεσοορθού (Transanal Total Mesorectal Excision-TaTME); μέθοδος προς το παρόν, όχι ευρέως διαδεδομένη με υψηλή καμπύλη εκμάθησης. Η διαπρωκτική προσέγγιση έχει καλύτερη προσέγγιση βαθιά στην πύελο.

Μελέτη συνέκρινε την TaTME με την λαπαροσκοπική προσέγγιση της TME, αποδεικνύοντας πως ανευρέθηκε θετικό περιμετρικό όριο σε ποσοστό 2% και 12,2% αντίστοιχα, χωρίς να επιβεβαιώνεται στατιστικά. ($p=0,432$), ενώ στην TaTME παρατηρήθηκαν μικρότερα ποσοστά μετατροπής συγκριτικά με την λαπαροσκοπική TME. [36]

Τα τελευταία έτη, καταλαμβάνει όλο και περισσότερο έδαφος η τακτική αναμονής μετά την νεοεπικουρική θεραπεία, και η μη χειρουργική παρέμβαση, για ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία. Η τακτική αυτή, της ‘παρατήρησης και αναμονής’, (watch and wait), μπορεί να αποτελέσει μέσο αποφυγής της μετεγχειρητικής νοσηρότητας. Ωστόσο η ουσιαστική ασφάλεια της μεθόδου παραμένει ασαφής. Για την απόδειξη της ασφάλειας αυτής, πραγματοποιήθηκε σε review του 2017 [24] σύγκριση μεταξύ της τακτικής αναμονής με την τελική απόφαση διενέργειας του χειρουργείου.

Η θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού, παρουσιάζει έντονο κλινικό και επιστημονικό ενδιαφέρον. Ως τοπικά προχωρημένη νόσος ορθού χαρακτηρίζεται ο καρκίνος σταδίου T3-T4 ή οι περιπτώσεις της νόσου με θετικούς λεμφαδένες χωρίς όμως γενικευμένη μεταστατική νόσο. Η νεοεπικουρική θεραπεία προτείνεται σε αυτές τις κατηγορίες ασθενών με απώτερο σκοπό την μείωση της τοπικής υποτροπής. Μάλιστα η ανταπόκριση στην νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία, αποτελεί προγνωστικό επιβίωσης. Συγκεκριμένα μετά την ΧΑΘ, 15% έχει πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση, έχοντας αυτόμαα αύξηση της πενταετούς επιβίωσης χωρίς νόσο. Ωστόσο, η επιβεβαίωση της πλήρους ανταπόκρισης ιστολογικά, πραγματοποιείται μόνο μετεγχειρητικά με τη μελέτη του χειρουργικού παρασκευάσματος, γι αυτό, και εντάχθηκε η έννοια της κλινικής ανταπόκρισης, δηλαδή, την μη ύπαρξη όγκου μετά την νεοεπικουρική θεραπεία, τόσο κλινικά, όσο και ενδοσκοπικά και απεικονιστικά. Το μόνο πρόβλημα παραμένει πως η παθολογοανατομική και κλινική ανταπόκριση δεν ταυτίζονται πάντα. [24]. Το 2004, οι Habr-Gama et al, κατέληξαν πως οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην τακτικής αναμονής είχαν εξαιρετικά αποτελέσματα: 100% συνολική πενταετή επιβίωση, και 92% επιβίωση στην πενταετία χωρίς νόσο, αποδεικνύοντας επίσης, πως ακόμα και σε ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή, η εν τέλει χειρουργική αντιμετώπιση έχει καλά αποτελέσματα. [23]. Τα υποσχόμενα αποτελέσματα ωστόσο, δεν έχουν ελεγχθεί σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, και επομένως, η πραγματική ασφάλεια της μεθόδου δεν έχει αποδειχθεί πλήρως [23].

Λόγω αυξημένης ετερογένειας, η συνολική επιβίωση (OS) δεν μπορεί να εκτιμηθεί επαρκώς, η τοπική υποτροπή αποτέλεσε το πρωτεύον καταλητικό σημείο της μελέτης [24], εξαιρώντας από την έννοια της τοπικής υποτροπής τη λεμφαδενική νόσο και ορίζοντας το διάστημα πιθανής υποτροπής, τα δύο έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν προ θεραπείας T3 πρωταρχικό όγκο, και οι δύο

ομάδες ασθενών είχαν θετικούς λεμφαδένες σε παρόμοια ποσοστά (58% στην τακτική αναμονής- 64% οι ασθενείς που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο), ενώ χρησιμοποιήθηκαν οι ίδιες μορφές νεοεπικουρικής θεραπείας. Οι ασθενείς που οδηγήθηκαν στο χειρουργείο έπειτα από πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση είχαν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS). Γενικότερα, ασθενείς με πλήρη κλινική ανταπόκριση, είχαν παρόμοια ποσοστά συνολικής επιβίωσης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και ποσοστά υποτροπών. Πιο αναλυτικά, το 15,7% των ασθενών με πλήρη κλινική ανταπόκριση, εμφάνισαν υποτροπή της νόσου. Από τις μελέτες που σύγκριναν τις δύο τακτικές θεραπείας, οι ασθενείς δεν εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την υποτροπή, την θνητότητα και την συνολική επιβίωση. Ωστόσο, οι ασθενείς που ακολούθησαν την τακτική watch and wait, είχαν μικρότερα ποσοστά επιβίωσης ελεύθερης νόσου. [24]

Συγκρίνοντας το ποσοστό των ασθενών που διαχειρίζονται με watch and wait τακτική, και παρουσιάζουν υπολειπόμενη υποτροπή, με όσους έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, δεν είναι σαφώς γνωστό. Η ανάπτυξη τοπικής αναγέννησης του όγκου σε έναν ασθενή που διαχειρίζεται με τακτική αναμονής, δεν πρέπει να θεωρείται ισοδύναμη με την τοπική υποτροπή σε έναν ασθενή που έχει υποβληθεί σε ριζική χειρουργική επέμβαση. Τοπική υποτροπή μετά τη χειρουργική επέμβαση αντιπροσωπεύει μια αποτυχία της οριστικής θεραπείας, με χαμηλή δυνατότητα επιδιόρθωσης της βλάβης και κατ'επέκταση επιβίωσης των ασθενών. μόνο το 20-30% των ασθενών με τοπικά υποτροπιάζοντα καρκίνο του ορθού τελικά δύναται να υποβληθούν σε πιθανώς θεραπευτικές εκτομές R0. Αντίθετα, σχεδόν όλοι οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένους όγκους και πλήρη κλινική ανταπόκριση, που ακολούθησαν τακτική αναμονής και παρουσιάζουν τοπική υποτροπή, είναι σε θέση να λάβουν περαιτέρω θεραπείες διάσωσης. Δεδομένου ότι κλινικά δεν έχει αποδειχθεί ακόμα από καμία μελέτη η ανωτερότητα ή κατωτερότητα για τα αποτελέσματά αυτά, η τελική απόφαση για την επιλογή της εκάστοτε θεραπευτικής τακτικής, παραμένει στους θεράποντες ιατρούς και τις ιδιαίτερες προτιμήσεις των ασθενών [24].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στόχος Μελέτης:

Ο βασικός στόχος της εν λόγω διπλωματικής εργασίας, είναι η αποσαφήνιση της σημασίας του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, ως προς το ογκολογικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με ορθικό καρκίνο. Η παρούσα εργασία διερευνά τα δεδομένα της σύγχρονης βιβλιογραφίας, ως προς την τελική υπέρση πραγματικού οφέλους από την λεμφαδενική εκτομή πέραν των

λεμφαδένων του μεσοκόλου και εν τέλει, τον βαθμό που αυτή επηρεάζει και καθορίζει την τοπική υποτροπή της νόσου και τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Μεθοδολογία:

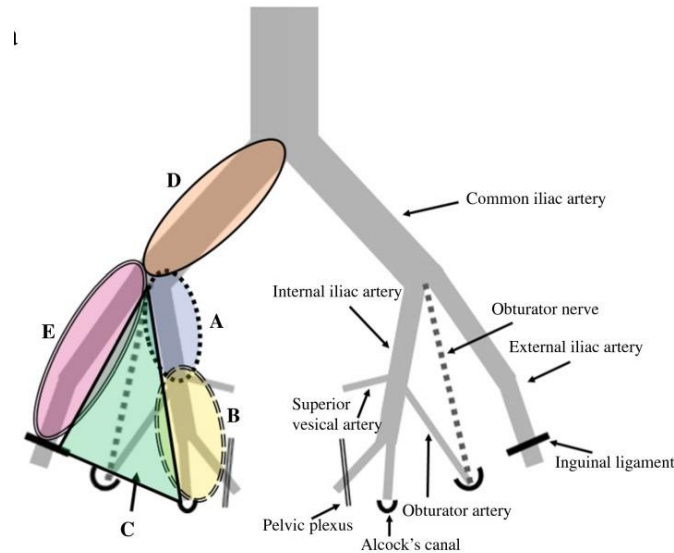
Η συγκεκριμένη μελέτη είναι αποτέλεσμα βιβλιογραφικής ανασκόπησης των πιο σύγχρονων δεδομένων, που αναλύουν την σημασία και το τελικό όφελος της εκτομής των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων. Η επιλογή των επιστημονικών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν, αποτέλεσαν στοιχεία αναζήτησης σε επιστημονικά-ιατρικά άρθρα στο διαδίκτυο, σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, όπως PUBMED και MEDLINE. Κατά την αναζήτηση των μελετών χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά όπως: rectal cancer, lateral pelvic lymph nodes, TME, neoadjuvant treatment, σε μορφή ελεύθερου κειμένου, όσο και όροι ταξινόμησης των βιβλιογραφικών βάσεων. Η βιβλιογραφική αυτή ανασκόπηση απέδωσε συνολικά 11281 μελέτες, χρονολογικά εντασσόμενες μεταξύ 2000-2021, ανάλογα με συγκεκριμένους συνδυασμούς των λέξεων αναζήτησης. Στην αναζήτηση δεν υπάρχει γλωσσικός περιορισμός, ούτε αυστηρά κριτήρια ως προς την επιλογή ασθενών. Τελικώς, στην μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 29 μελέτες (εκ των οποίων: 4 μετα-αναλύσεις, 7 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες-RCTs, 4 συστηματικές ανασκοπήσεις-reviews και 5 προοπτικές μελέτες-cohort studies).

Βιβλιογραφική Ανασκόπηση:

Παρά την άρτια ογκολογικά επέμβαση της TME, τα ποσοστά υποτροπής-τοπικής υποτροπής του ορθικού καρκίνου παραμένουν υψηλά. Η τοπική υποτροπή του καρκίνου μέσου και κάτω ορθού, δεν αποτελεί απλώς αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, αλλά και ένδειξη κακής ποιότητας ζωής. Ο συνδυασμός TME με νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία έχει μειώσει τα ποσοστά τοπικής υποτροπής στο 5-10%, αλλά τοποπεριοχική επανεμφάνιση καρκίνου απασχολεί σχεδόν το 30% των συνολικών μεταστάσεων και μειώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Από πολλούς ερευνητές, η ύπαρξη μεταστάσεων στους πλάγιους πυελικούς λεμφαδένες (lateral pelvic lymph nodes-LPLNS) θεωρείται η κύρια οδός μετάστασης σε προχωρημένο καρκίνο ορθού, ιδιαίτερα για όγκους που βρίσκονται κάτωθεν της περιτοναϊκής ανάκαμψης, ενώ άλλες μελέτες δίνουν έμφαση στην παρουσία καρκινικών κυττάρων στο μεσοορθικό λίπος ή ακόμα και στην διεγχειρητική έκπλυση του ορθού, ως αιτία τοπικής υποτροπής. Οι LPLNs βρίσκονται θετικοί στο 21-46% των ασθενών, ακόμα και σε Ro εκτομές, ενώ στο 52% των πασχόντων με μεταστάσεις στους λαγόνιους λεμφαδένες, δεν έχουν βρεθεί μεταστάσεις στους λεμφαδένες του μεσοορθού. Τη στιγμή της διάγνωσης, 10-25% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο ορθού

έχουν σύγχρονες μεταστάσεις στους LPLNs, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα τοπικής υποτροπής και μειώνουν την συνολική επιβίωση.



Η θεραπεία των μεταστάσεων αυτών και η πρόληψη τους αποτελεί αμφιλεγόμενο ζήτημα και κύριο θέμα συζητήσεων μεταξύ των επιστημόνων στα διάφορα κέντρα, με κύριες διαφορές να εντοπίζονται ανά γεωγραφική κατανομή. Συγκεκριμένα, η αντιμετώπιση των μεταστατικών LPLNs παραμένει σημείο διαμάχης, με τις δύο αντίθετες απόψεις ως προς την ιδανικότερη θεραπεία να καταλήγουν είτε στην εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων, είτε να αρκούνται στην προεγχειρητική τους χημειοακτινοθεραπεία. Στην Ιαπωνία, και γενικότερα στις χώρες της ανατολής, τίθενται υπέρ της TME, με συνοδό εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων. Η άποψη αυτή τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι θετικοί σε μετάσταση πλάγιοι λεμφαδένες βρίσκονται σε ποσοστό 10-25%, και από αυτούς, το 27% παρουσιάζει υποτροπή, μόνο με την κλασσική TME εκτομή. Πλέον, οι ιαπωνικές οδηγίες (2014), ορίζουν πως σε καρκίνο ορθού σταδίου II-III, κάτωθεν της ανάκαμψης, θεραπεία εκλογής ορίζεται η ολική εκτομή του μεσοορθού-TME με συνοδό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό. Αντιθέτως, στις χώρες της Δύσης, τάσσονται υπέρ της TME σε συνδυασμό με νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση των πλάγιων λεμφαδενικών μεταστάσεων. Στις χώρες του δυτικού κόσμου οι μεταστάσεις στους πλάγιους λεμφαδένες θεωρούνται ως απομακρυσμένες μεταστάσεις, και όχι ως τοποπεριοχικές όπως στις χώρες της ανατολής, και επιπλέον, η εκτομή των πλάγιων αυτών λεμφαδένων θεωρείται αυξημένου διεγχειρητικού κινδύνου με αυξημένες περιεγχειρητικές επιπλοκές, που αφορούν κυρίως ουρολογικές και σεξουαλικές διαταραχές μετεγχειρητικά. Επομένως, συνολικά οι σύγχρονες οδηγίες στις χώρες της Δύσης, προτείνουν την κλασσική TME εκτομή με συνοδό προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία, με εξαίρεση τις περιπτώσεις όπου οι πλάγιοι λεμφαδένες

έχουν εικόνα σαφούς μεταστατικής εστίας στην προεγχειρητική απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία- MRI.

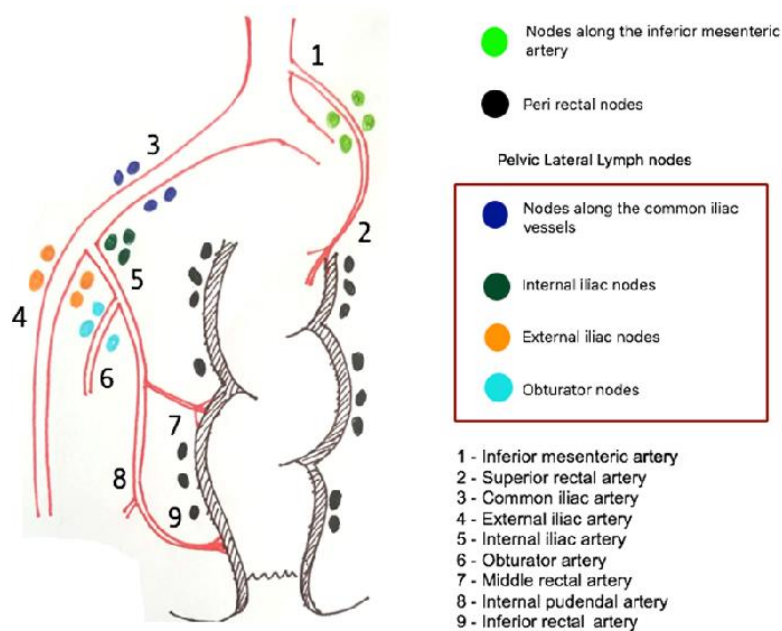


Figure 1. Lymphatic drainage of the rectum highlighting the lateral lymph nodes

Μελέτες εστιάζοντας στο μέσο και κάτω ορθό, κατέληξαν πως δεν υπάρχουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές ως προς την τοπική υποτροπή και την συνολική επιβίωση, με εξαίρεση τη σαφώς αυξημένη χρονική διάρκεια του χειρουργείου και τις περιεγχειρητικές επιπλοκές στην εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων. Επιπλέον έρευνες έδειξαν πως τα ποσοστά υποτροπής και κατ'επέκταση η ύπαρξη μεταστατικών λεμφαδένων σχετίζονται άμεσα με την διάμετρο των LPLNS.

Πρόσφατη δημοσιευμένη μελέτη για αυτό το έντονα αυτό αμφιλεγόμενο θέμα, πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2020 στην Μαδρίτη [21]. Εστιάζει για άλλη μια φορά στην αποτελεσματικότητα ως προς την θεραπεία των LPLNs, συγκρίνοντας την προφυλακτική αμφοτερόπλευρη εκτομή αυτών-όπως πραγματοποιείται στην Ιαπωνία, με την νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία συνδυαστικά με την κλασσική TME εκτομή-θεραπεία εκλογής στις χώρες της δύσης. Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση, τονίζεται ιδιαίτερα η σημαντικότητα της ύπαρξης μιας και μόνο θεραπείας, ως θεραπεία εκλογής (one size fits all) στην πιθανότητα ύπαρξης των εν λόγω μεταστάσεων. Στην Δύση, δεν προτείνεται η εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων ως θεραπεία ρουτίνας, με εξαίρεση τις περιπτώσεις κλινικά θετικών λεμφαδένων στην προεγχειρητική σταδιοποίηση. Αντιθέτως, στην Κορέα, μελέτες απέδειξαν πως η επικουρική ακτινοθεραπεία χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό δεν επαρκεί στον έλεγχο της τοπικής υποτροπής και των πλάγιων πυελικών μεταστάσεων.

Η τελευταία θεραπευτική προσέγγιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του ορθού αποτελεί αντικείμενο συνδυασμού ποικίλων μεθόδων. Στην βόρεια Αμερική και την Ευρώπη, η πλήρης εκτομή του όγκου και του μεσοορθού, καθώς και όλων των οργάνων στα οποία επεκτείνεται, σε συνδυασμό με νεοεπικουρική χημειοακτινοθεραπεία αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Παρόλα αυτά, μελέτες από χώρες της ανατολής, αποδεικνύουν την ύπαρξη θετικών λεμφαδένων που βρίσκονται εκτός του μεσοορθού, με αποτέλεσμα να μην συμπεριλαμβάνονται στο αρχικό ιστολογικό παρασκέυασμα, και μάλιστα σε ποσοστό 10-25%. Το κατώτερο ορθό παροχεύεται μέσω δύο κύριων οδών: από την άνω και κάτω μεσεντέριο αρτηρία, στους παρα-αορτικούς λεμφαδένες, και από την μέση και κάτω ορθική αρτηρία στους θυρεοειδείς, τους έσω και τους έξω λαγόνιους λεμφαδένες. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κλασσικής TME εκτομής, η μεγάλη πλειοψηφία των λεμφαδένων στην πρώτη οδό, θα εξαιρεθεί, εν αντιθέσει με τους λεμφαδένες που περιγράφονται στην δεύτερη κατηγορία. Η κύρια γεωγραφική διαφοροποίηση στην θεραπευτική επιλογή ασθενών έγκειται στο γεγονός, πως οι θετικοί έσω λαγόνιοι λεμφαδένες θεωρούνται τοπική υποτροπή της νόσου στην δύση, ενώ τυχόν θετικοί έξω και κοινοί λαγόνιοι θεωρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αντιθέτως, σύμφωνα με τα ιαπωνικά guidelines, όλες οι πυελικές λεμφαδενικές μεταστάσεις θεωρούνται τοποπεριοχικές. Οι Cannessa et al. διαχώρισαν τους πυελικούς λεμφαδένες σε τρεις κύριες υποομάδες: προϊεροί, υπογαστρίου και πέριξ του θυρεοειδούς νεύρου. Η συγκεκριμένη μελέτη, έδειξε πως η κύρια ύπαρξη θετικών λεμφαδένων ανευρίσκεται κατά μήκος της έσω αιδοϊκής αρτηρίας, της έσω λαγονίου και της περιοχής του θυρεοειδούς μυός και νεύρου, χαρακτηρίζοντας τις εν λόγω περιοχές ως ‘ευάλωτα πεδία’. Η αυξημένη επίπτωση μεταστάσεων στις συγκεκριμένες περιοχές δικαιολογείται από την λεμφική απορροή του κατώτερου ορθού, στο μεσοορθό και κατόπιν μέσω του πλάγιου συνδέσμου, κατά μήκος της έσω λαγονίου αρτηρίας στην περιοχή πέριξ του θυρεοειδούς νεύρου. Αξίζει να τονιστεί πως οι τρεις περιοχές που αναφέρθηκαν σχετίζονται ογκολογικά, λόγω της άμεσης σχέσης τους με το περιμετρικό όριο του όγκου.

Θετικοί LPLNs σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση, και μείωση της πενταετούς επιβίωσης στο 25%, από 74% για ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες. Παρόλο που η θεραπεία παραμένει διφορούμενη, απαιτείται ο καθορισμός των παραγόντων κινδύνου για ύπαρξη θετικών LPLN, ώστε να γίνει στοχευμένη επιλογή ασθενών που θα υποβληθούν σε πλάγιο πυελικό λεμφαδενικό καθαρισμό. Το γυναικείο φύλο, οι όγκοι μέτριας/χαμηλής διαφοροποίησης, λεμφαδένες (LN) μεγέθους >4χιλ, νόσος σταδίου T3-T4 και όγκοι με μειωμένη απόσταση τους από το πρωκτικό κανάλι, θεωρούνται σύμφωνα με τους Sugihara et al, αυξημένου κινδύνου για παρουσία θετικών LPLN. Επιπλέον, ύποπτοι για κακοήθεια λεμφαδένες, κρίνονται αναλόγως του μεγέθους (>5/7/8 χιλ σε μεγιστη και ελάχιστη διάμετρο) αλλά και με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά καθώς και τα όρια τους. Παρολα αυτά, το περιμετρικό όριο του όγκου (CRM) παραμένει ο κύριος

προγνωστικός παράγοντας τοπικού ελέγχου της νόσου, για τον τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού.

Πολλές κλινικές μελέτες περιέγραψαν τα θεραπευτικά οφέλη της νεοεπικουρικής θεραπείας ως προς τον τοπικό έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, όταν τα δεδομένα από Dutch clinical trial, συγκρίθηκαν με αντίστοιχα αποτελέσματα από το national cancer center hospital στην Ιαπωνία, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ της TME εκτομής συνδυαστικά με προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και της TME μαζί με λεμφαδενικό καθαρισμό. Λόγω της ποικιλίας των αποτελεσμάτων, εξακολουθεί να παραμένει αβέβαιη η ανάγκη λεμφαδενικής εκτομής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία, το όφελος της οποίας είναι γενικώς αποδεδειγμένο, ωστόσο δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα σε όλους τους κολοορθικούς καρκίνους λόγω της αυξημένης τοξικότητας και των συνοδών επιπλοκών.

Δυο μελέτες από την Ιαπωνία, Watanabe et al. και Nagawa et al. συγκρίνοντας την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με ή χωρίς συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό, κατέληξαν πως η LPLN εκτομή δεν είναι απαραίτητη ως θεραπευτικό μέσο σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο κατώτερου ορθού και πως η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική αντί του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού.

Παρά την πληθώρα μελετών, και την ποικιλία αποτελεσμάτων, ειδικά μεταξύ χωρών της Δύσης και της Ανατολής, καθοριστική παραμένει η επιλογή των ασθενών που θα έχουν εξακριβωμένο όφελος από την λεμφαδενική εκτομή. Επίσης, θετικός προγνωστικός παράγοντας είναι και η ανταπόκριση των λεμφαδένων στην χημειοακτινοθεραπεία. Οι Kim et al. απέδειξαν πως οι μη ύποπτοι λεμφαδένες και οι λεμφαδένες με καλή ανταπόκριση στην νεοεπικουρική θεραπεία, έχουν παρόμοια αποτελέσματα ως προς την επιβίωση ελεύθερου υποτροπής και την συνολική επιβίωση των ασθενών.

Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση, τονίζεται η ανάγκη εύρεσης μιας και μόνο στρατηγικής ως θεραπεία εκλογής, προτείνοντας τις εξής θεραπευτικές επιλογές:

- σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου αρκεί η κλασσική TME εκτομή
- για ασθενείς μέτριου κινδύνου εφαρμόζεται νεοεπικουρική ΧΑΘ συνδυαστικά με TME εκτομή του όγκου ή TME εκτομή με συνοδό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό
- ενώ, τέλος, για αυξημένου κινδύνου ασθενείς κρίνεται ωφέλιμη η νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από TME εκτομή με συνοδό πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, ειδικά στις περιπτώσεις μη ανταπόκρισης των λεμφαδένων στην προεγχειρητική ΧΑΘ (χημειοακτινοθεραπεία). [21]

Οι Atef et.al. το 2019, πραγματοποίησαν μια συστηματική ανασκόπηση στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις στην προεγχειρητική απεικόνιση, οι οποίοι υποβλήθηκαν μετά την νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία σε TME εκτομή με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό. Με την ένταξη περαιτέρω κριτηρίων, εν τέλει μόνο 11 άρθρα μπόρεσαν να ενταχθούν στην μελέτη. Η συγκεκριμένη ανασκόπηση αποτελεί την πρώτη μελέτη με επιβεβαιωμένους παθολογικούς λεμφαδένες, υπό nCRT (προεγχειρητική ακτινοθεραπεία). Ακόμη και ασθενείς που θεωρούνται πως παρουσίασαν πλήρη ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία, διαπιστώθηκε πως εμφάνισαν θετικούς λεμφαδένες σε αυξημένο ποσοστό. Αυτό, οδήγησε στο συμπέρασμα πως η λεμφαδενική εκτομή έχει αδιαμφισβήτη θέση σε όλες τις περιπτώσεις μη ανταποκρινόμενων λεμφαδένων, αλλά ακόμη και για όσους ανταποκρίνονται ακτινοθεραπευτικά, θα μπορούσε να παρουσιάζει κάποιο όφελος [1]. Συγκεκριμένα, ασθενείς με λεμφαδένες που ανταποκρίθηκαν στην νεοεπικουρική θεραπεία, έχουν 0-20% πιθανότητα θετικών μεταστάσεων, ενώ για όσους δεν παρουσίασαν ανταπόκριση, το ποσοστό ανέρχεται στο 25-83%. Ολική εκτομή μεσοορθού με ή χωρίς νεοεπικουρική θεραπεία καθώς και η TME με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό, χωρίς ακτινοθεραπεία, αποδείχθηκαν μέθοδοι θεραπευτικής προσέγγισης του καρκίνου του ορθού, που παρουσίασαν καλό τοπικό έλεγχο της νόσου συγκριτικά με μόνο TME εκτομή. Επιπλέον, ανάλυση από τους Kim et.al, μελετώντας μακροπρόθεσμα αποτελέσματα, απέδειξε πως ασθενείς με ανταπόκριση των λεμφαδένων στην ακτινοθεραπεία, ίσως να μην παρουσιάζουν όφελος από τον πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό ως προς την τοπική υποτροπή και την συνολική επιβίωση της νόσου, εν αντιθέσει με ασθενείς με λεμφαδένες ανθεκτικούς στην νεοεπικουρική θεραπεία, οι οποίοι ωφελούνται από την επακόλουθη εκτομή αυτών. Ο πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός έχει συσχετιστεί με αυξημένη νοσηρότητα περιεγχειρητικά, ωστόσο, πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, δεν έδειξαν σημαντική διαφοροποίηση στην μετεγχειρητική νοσηρότητα, από την προσθήκη του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, παρόλη την αύξηση του συνολικού χρόνου χειρουργείου και της απώλειας αίματος. [1]

Απαραίτητο για την τεκμηρίωση της ορθής θεραπευτικής επιλογής, είναι η εκ νέου σταδιοποίηση της νόσου, μετά την νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία. Υποσχόμενες τεχνικές όπως DWI απεικόνιση, λεμφαδενικά έκδοχα ή PET-τομογραφία, συγκρίνονται ως προς την αποτελεσματικότητά τους, με τον αριθμό των τελικών θετικών λεμφαδένων που ανευρίσκονται και επιβεβαιώνονται στο ιστολογικό παρασκεύασμα μετά το χειρουργείο. Υποψία θετικών λεμφαδένων τίθεται όταν υπάρχει ετερογένεια σήματος, ανώμαλα όρια ενώ το αυξημένο μέγεθος αυτών αποτελεί ίσως τον πιο καθοριστικό παράγοντα για ύπαρξη μεταστατικής νόσου, με μελέτες να έχουν καταλήξει πως μέγεθος λεμφαδένα άνω των 7χιλ, έχει εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης τοπικής υποτροπής της νόσου.

Σε review του 2018, οι sammour et al, [2] σύγκριναν τα αποτελέσματα μεταξύ του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού με την απλή TME εκτομή, σε ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες στην προεγχειρητική απεικόνιση, και απέδειξε πως η τοπική υποτροπή μειώνεται με την εκτομή των παθολογικών λεμφαδένων και επομένως η ανωτερότητα της TME δεν αποδείχθηκε. Επομένως, ο πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να μειώσει την τοπική υποτροπή , ελλείψει νεοεπικουρικής θεραπείας. Η ποικιλομορφία των ασθενών, ως προς το στάδιο της νόσου, τους υποπτους ή όχι λεμφαδένες, το μέγεθός τους και τα γενικότερα χαρακτηριστικά της νόσου στον εκάστοτε ασθενή, απαιτούν και εξατομίκευση στην θεραπεία εκλογής, παρά την προσπάθεια να γίνει κατάταξη των ασθενών σε τρεις κατηγορίες ,αναλόγως του κινδύνου. [2]

Τυχαιοποιημένη μελέτη, που δημοσιεύτηκε αρχικά το 2017, (JCOG0212), συμπεριέλαβε ασθενείς, από το 2010 έως το 2017, με ορθικό καρκίνο σταδίου II-III, εντοπιζόμενο κάτωθεν της ανάκαμψης του περιτοναίου, με συνοδούς λεμφαδένες μεγέθους <10 χιλ. Οι ασθενείς χωρίστηκαν διεγχειρητικά, τυχαία σε TME απλή εκτομή και σε TME με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό. Ακολούθησε follow-up, κάθε 4 και 6 μήνες , με ιδιαίτερη εστίαση σε τρεις θέσεις εντόπισης των μεταστάσεων : κεντρική πύελος, πλάγια πύελος και στην περιοχή της αναστόμωσης [5]. Πρωτογενές καταλυτικό σημείο ορίστηκε το relapse free survival, για το οποίο μεταξύ των δύο υποομάδων των ασθενών δεν παρατηρήθηκε ουσιαστική διαφορά (73,4% - 73,3%). Δευτερεύον καταλυτικό σημείο ορίστηκε η συνολική επιβίωση (92,6%-90%), η τοπική υποτροπή (87,7%-82%), τα τυχαία συμβάντα, η απώλεια αίματος, η σεξουαλική δυσλειτουργία και οι ουρολογικές διαταραχές. Η μόνη στατιστικώς σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε, ήταν η μείωση υποτροπής στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα στην υποομάδα με την ακόλουθη λεμφαδενική εκτομή. Λόγω αυτού, ο πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός προτάθηκε για ασθενείς με επιβεβαιωμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις στον απεικονιστικό έλεγχο, στο μέτρο όπου είναι δυνατή η σταδιοποίηση προεγχειρητικά [6]. Ιδιαίτερης σημασίας είναι η προσεκτική επιλογή των ασθενών καθώς η λεμφαδενική εκτομή σχετίζεται με αυξημένο χρόνο χειρουργείου και αυξημένη απώλεια αίματος διεγχειρητικά. Την στιγμή του συγκεκριμένου πρωτοκόλλου, η νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία δεν είχε συμπεριληφθεί στην θεραπευτική ρουτίνα των ασθενών, καθώς δεν υπήρχαν σαφή αποτελέσματα ως προς το τελικό όφελος και την ασφάλεια αυτής, με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται γενικευμένη χρήση της στην Ιαπωνία. Το ποσοστό υποτροπής παρόλα αυτά παρέμεινε στο 10%, με 14 ασθενείς να παρουσιάζουν μικρο- και μακρο- υπολειπόμενη νόσο. Αυτό αποτέλεσε την αφορμή για την ένταξη της νεοεπικουρικής θεραπείας στη θεραπεία εκλογής των ασθενών αυτών, καθώς διαπιστώθηκε πως το χειρουργείο από μόνο του δεν μπορούσε να εγγυηθεί την εξάλειψη της νόσου [6].

Τονίζεται για άλλη μια φορά η σπουδαιότητα του περιμετρικού ορίου (CRM) του όγκου ως παράγοντα κινδύνου, διότι έχει άμεση συσχέτιση με τοπική υποτροπή και φτωχή πρόγνωση.

Ωστόσο , στην συγκεκριμένη τυχαιοποιημένη μελέτη το CRM δεν αξιολογείται. Μικροσκοπική αξιολόγηση άμεσα μετεγχειρητικά δεν δύναται. Υπάρχει η δυνατότητα αξιολόγησης μακροσκοπικά του μεσοορθού διεγχειρητικά (φωτογραφική απεικόνιση).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης προέκυψαν οι εξής περιορισμοί: πρώτον, ο αριθμός υποτροπών και θανάτων ήταν μικρότερος από το αναμενόμενο. Λόγω της αυξημένης επιβίωσης και των μειωμένων περιστατικών κατά αριθμό, η στατιστική δύναμη ήταν κατώτερη του αναμενόμενου. Δεύτερον, η μη ανωτερότητα της TME εκτομής συγκριτικά με TME και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό έχει αποδειχθεί σε επιλεγμένους ασθενείς και ως εκ τούτου προτείνεται μακροπρόθεσμο follow up αυτών. Τέλος, θεωρείται λανθασμένη η γενίκευση των συγκεκριμένων αποτελεσμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν νεοεπικουρική θεραπεία, για τον απλούστατο λόγο ότι δεν είχαν συμπεριληφθεί στα αρχικά κριτήρια ένταξης στην μελέτη, όπως έχει ήδη αναφερθεί. [6]

Αρχικά η μελέτη είχε σκοπό 5ετή follow up ασθενών, ωστόσο από τους περιορισμούς και τα αποτελέσματα που προέκυψαν κατά την διάρκεια, αποφασίστηκε επέκταση του επανελέγχου των ασθενών στην 7ετία. Τα νέα αποτελέσματα των δύο υποομάδων ασθενών (TME-TME και λεμφαδενικό καθαρισμό), ήταν τα ακόλουθα: ως προς τη συνολική επιβίωση 86,8% για την υποομάδα με τον συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό , έναντι 84% για την υποομάδα με την TME εκτομή. Ως προς την τοπική υποτροπή, τα ποσοστά κυμάνθηκαν: 7,5 % για τους ασθενείς με λεμφαδενική εκτομή ενώ για όσους πραγματοποίησαν απλή TME το ποσοστό ανήλθε στο 12,7%. Τέλος, όσο αφορά το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου (recurrence-free survival), τα ποσοστά ήταν 82,9% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό, και 78,9% για την υποομάδα με την κλασσική TME εκτομή. Επιπλέον, ασθενείς με μέγεθος λεμφαδένων κάτω από 7 χιλιοστά, είχαν ποσοστά άνευ τοπικής υποτροπής 85,1%, ενώ με λεμφαδένες διαμέτρου μεταξύ 7-10 χιλιοστών, το ποσοστό ήταν 70% [6].

Πιο συγκεκριμένα, η επιβίωση άνευ υποτροπής (RFS) παρουσίασε καλύτερα ποσοστά στους ασθενείς που υποβλήθηκαν και σε περαιτέρω εκτομή των λεμφαδένων. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο υποομάδων ασθενών, για όσους είχαν καρκίνο σταδίου II. Μεταξύ των ασθενών με καρκίνο σταδίου III δεν παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά ποσοστά καλύτερης απόκρισης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λεμφαδενική εκτομή. Τέλος, χωρίς διαφορά στο RFS, παρατηρήθηκε συγκριτικά μεταξύ ασθενών σταδίου I και II.

Η άνευ υποτροπής επιβίωση, στο 7ετές follow up των ασθενών ήταν άνω του 70% και για τις δύο κατηγορίες ασθενών. Η συνολική 5ετής επιβίωση για ασθενείς με καρκίνο σταδίου II-III , και υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική θεραπεία , ακολουθούμενη από TME με συνοδο πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό κυμαινόταν μεταξύ 59-88%. Στην συγκεκριμένη μελέτη, η 5ετής

επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε απλή TME εκτομή και TME με λεμφαδενικό καθαρισμό, ήταν αντίστοιχα 90,2% και 92,6%. Το αυξημένο ογκολογικό αποτέλεσμα επομένως που προέκυψε, οδηγεί για άλλη μια φορά στο συμπέρασμα, πως δεν μπορεί να αποδειχθεί η μη ανωτερότητα της κλασσικής TME εκτομής συγκριτικά με TME και λεμφαδενικό καθαρισμό [6].

Η τοπική υποτροπή για τοπικά προχωρημένο καρκίνου ορθού είναι ασυνήθης για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία με TME εκτομή, που είναι και η θεραπεία εκλογής στις χώρες της Δύσης. Έπειτα από πολλαπλές συγκρίσεις, μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών η μόνη διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν η μειωμένη πλάγια πυελική υποτροπή στους ασθενείς με λεμφαδενικό καθαρισμό. Αξίζει να σημειωθεί πως η συγκεκριμένη μελέτη αφορά ασθενείς με ορθικό καρκίνο χωρίς ευμεγέθεις λεμφαδένες προεγχειρητικά. Οι τελευταίοι ασθενείς θεωρούνται αυξημένου κινδύνου με πολύ φτωχή πρόγνωση. Για αυτούς τους ασθενείς έχει αποδειχθεί πως ο συνδυασμός νεοεπικουρικής θεραπείας, με TME εκτομή και πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό μειώνει το ποσοστό τοπικής υποτροπής από 19,5% σε 5,7%. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, επιβεβαίωσαν πως ο τοπικός έλεγχος της νόσου και η επιβίωση δεν συνδέονται πάντα. Επίσης, η αξιολόγηση των παραγόντων κινδύνου στην προεγχειρητική μαγνητική τομογραφία, ίσως μπορεί να εκτιμήσει την ανάγκη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το 90% των ασθενών με καρκίνο σταδίου III, λαμβάνουν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία-που δεν περιλαμβάνει την χορήγηση οξαλιπλατίνης.

Επιπλέον, οι sapci et al., το 2018/2019, [19] πραγματοποίησαν μια μελέτη παρατήρησης (observational study) κατά την οποία συνέκριναν ασθενείς με ορθικό καρκίνο σταδίου III, τους οποίους χώρισαν ανάλογα με τα ευρήματα της προεγχειρητικής MRI απεικόνισης σε αυτούς που είχαν ύποπτους λεμφαδένες προ της νεοεπικουρικής θεραπείας και σε όσους δεν παρατηρήθηκαν απεικονιστικά, λεμφαδένες με ύποπτα για κακοήθεια χαρακτηριστικά. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η τοπική υποτροπή ήταν αυξημένη στην υποκατηγορία ασθενών με ύποπτους λεμφαδένες, χωρίς ωστόσο να αποδεικνύεται στατιστικώς σημαντική διαφορά. Ακόμη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της πενταετούς επιβίωσης στους ασθενείς με ύποπτους απεικονιστικά λεμφαδένες, η οποία παρουσίασε τάση βελτίωσης με την εφαρμογή της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Παρόλα αυτά, η μελέτη κατέληξε πως η παρουσία ύποπτων LPLNs επηρεάζει την τοπική υποτροπή ακόμα και στις περιπτώσεις εκείνες που παρατηρείται ανταπόκριση των εν λόγω λεμφαδένων στην νεοεπικουρική θεραπεία. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ασθενείς με καλή ακτινοθεραπευτική ανταπόκριση των λεμφαδένων τους είχαν χειρότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε σχέση με όσους ασθενείς δεν παρουσίασαν ύποπτους πυελικούς λεμφαδένες στην προεγχειρητική σταδιοποίηση [19].

Βασιζόμενοι σε αυτό το συμπέρασμα, οι Sugihara et al.,[20] υποστήριξαν πως ο πλάγιος λεμφαδενικός καθαρισμός μπορεί να μειώσει την πυελική υποτροπή της νόσου σε ποσοστό που ανέρχεται έως και 50%. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών, και με δεδομένο από πρόσφατη RCT μελέτη, η οποία έδειξε πως ο συνδυασμός TME με επιπλέον πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της τοπικής υποτροπής, τα πιο πρόσφατα δεδομένα κατέληξαν πως η εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων ίσως θα πρέπει να διενεργείται στην περίπτωση που υπάρχουν απεικονιστικά ενδείξεις για λεμφαδένες ύποπτους για κακοήθεια. Ωστόσο τα στοιχεία παραμένουν ελλιπή και δεν επιτρέπουν την διεξαγωγή οριστικού συμπεράσματος. [19-20]

Μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2019 στην Κίνα, ανέλυσε και σύγκρινε τα οφέλη και τα πιθανά μειονεκτήματα μεταξύ δύο υποομάδων ασθενών με διαφορετική ελαφρώς θεραπευτική προσέγγιση. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε δυο κατηγορίες: σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με επακόλουθο TME εκτομή (CRT+TME), και σε όσους εφαρμόστηκε επιπλέον της νεοεπικουρικής θεραπείας και της TME, και εξαίρεση των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων (CRT+TME+LLN-D) [18]. Αποτελέσματα απέδειξαν την σημαντική μείωση του κινδύνου πλάγιας-πυελικής τοπικής υποτροπής στην υπο-ομάδα ασθενών με πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, από το 7,9% στο 2,9% ($P=0,02$), ειδικά σε όσους ασθενείς είχε τεθεί προεγχειρητικά η κλινική υποψία για πλάγιες λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ωστόσο, η τοπική υποτροπή της νόσου, η συνολική επιβίωση των ασθενών, και το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου δεν παρουσίασαν διαφορά στα δύο γκρουπ ασθενών. Ως προς τα δευτερεύοντα καταλυτικά σημεία της εν λόγω μετα-ανάλυσης, διαφορά παρουσιάστηκε μόνο ως προς τις ουρολογικές και σεξουαλικές διαταραχές μετεγχειρητικά για τους ασθενείς πιο τελικώς υποβλήθηκαν σε πλάγιο λεμφαδενικό καθαρισμό, για τους οποίους το ποσοστό πιθανών επιπλοκών ήταν αρκετά αυξημένο. Παρόλα αυτά, και με εξαίρεση την αύξηση της χρονικής διάρκειας της επέμβασης, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την απώλεια αίματος διεγχειρητικά, τις αναστομωτικές διαφυγές και την διαπύηση τραύματος ή πυέλου [18].

Επόμενη μετα-ανάλυση το Νοέμβριο του 2020, έχοντας ως πρωτογενές καταλυτικό σημείο την τοπική υποτροπή, χώρισε τους ασθενείς σε δυο υποομάδες: 2000 άτομα που υποβλήθηκαν σε απλή TME εκτομή, και 1563 άτομα στα οποία πραγματοποιήθηκε επιπλέον λεμφαδενικός καθαρισμός. Αποδείχθηκε πως στην πρώτη κατηγορία ασθενών η τοπική υποτροπή ήταν οριακά αυξημένη, ωστόσο αυτό δεν ήταν στατιστικώς σημαντικό (9,8% vs 9,4%, $p=0,35$). Ως προς τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, παρατηρήθηκαν μειωμένα ποσοστά στην ομάδα της εκτεταμένης λεμφαδενικής εκτομής: συγκεκριμένα 27,3% έναντι 29,9% ($p=0,02$). Επομένως, η εν λόγω μεταανάλυση κατέληξε πως η εκτεταμένη λεμφαδενική εκτομή, συγκριτικά έναντι της κλασσικής TME, δεν υπερτερεί σημαντικά ως προς τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής της νόσου. [37]

Ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τον Δεκέμβριο του 2020, περιέλαβε 29 μελέτες και συνολικά 10.646 ασθενείς και εστίασε στα ποσοστά υποτροπών, τόσο τοποπεριοχικά όσο και σε απομακρυσμένες θέσεις, στην συνολική επιβίωση αλλά και στο διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου, καθώς και στις μετεγχειρητικές επιπλοκές. Από το σύνολο των ασθενών που αναφέρθηκαν, το 39% υποβλήθη σε TME με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό. Εκ των αποτελεσμάτων, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών ως προς την σεξουαλική μετεγχειρητική δυσλειτουργία στους άρρενες, τις υποτροπές της νόσου ή τη συνολική επιβίωση και την επιβίωση ανευ επιπλοκών. Οι δυο ομάδες ασθενών διαφοροποιήθηκαν ως προς τις συνολικές επιπλοκές ($p=0.01$) και τις ουρολογικές διαταραχές ($p=0,008$), με υπεροχή της εκτεταμένης λεμφαδενικής εκτομής. Εν κατακλείδι, για άλλη μια φορά δεν αποδείχθηκε η υπεροχή του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού ογκολογικά, ενώ αποδείχθηκαν τα υψηλότερα ποσοστά μετεγχειρητικών επιπλοκών, με τις οποίες σχετίζεται. [38]

Τέλος, η πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση ως προς την ανωτερότητα ή όχι, του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού δημοσιεύτηκε τον Μάρτιο του 2021. Σε αυτή συμπεριλήφθησαν 21 μελέτες, 19 μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες και 2 τυχαιοποιημένες, μεταξύ 1989 και 2020, με την πλειοψηφία των μελετών να προέρχεται από την Ανατολή. Τα αποτελέσματα προέκυψαν από σύγκριση 4361 ασθενών που υποβλήθησαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό και 4034 ασθενείς στους οποίους ακολουθήθηκε η απλή TME εκτομή. Πιο αναλυτικά, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ως προς την συνολική πενταετή επιβίωση, ούτε ως προς την 5ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου. Η τοπική υποτροπή της νόσου στις μη τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν χειρότερη στους ασθενείς που υποβλήθησαν σε λεμφαδενικό καθαρισμό [RR 1.41 (95% CI 1.21-1.64, $p<0.001$)], όπως και η συνολική υποτροπή της νόσου [RR 1.44 (95% CI 1.25-1.67, $p<0.001$)], ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αντικρουόμενα με μη τυχαιοποιημένες μελέτες όπως η JCOG0212. Ωστόσο, λόγω της μεγάλης ετερογένειας που παρουσιάζει η εν λόγω μετα ανάλυση, χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την οριστική παραγωγή αξιολογών αποτελεσμάτων. [39]

Το πιο σημαντικό δεδομένο που αρχίζει να διαφαίνεται ως προς την διαχείριση των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων, είναι πως οι πρακτικές αντιμετώπισης μεταξύ δύσης και ανατολής αρχίζουν και σε έναν έστω βαθμό να συγκλείουν; Στην Ιαπωνία παρατηρείται σταδιακή ένταξη της νεοεπικουρικής θεραπείας στην αντιμετώπιση του ορθικού καρκίνου, ενώ στις δυτικές χώρες παρατηρήθηκε αυξανόμενη τάση στην εφαρμογή πλάγιου πυελικού καθαρισμού.

Συμπερασματικά, ο πλάγιος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός πρέπει να ακολουθείται σε επιλεγμένους ασθενείς με αυστηρά κριτήρια, έχοντας συγκρίνει το όφελος έναντι του κινδύνου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τελευταίας αυτής μελέτης, η λεμφαδενική εκτομή συστήνεται μόνο σε ασθενείς σταδίου III, έχοντας αποδείξει πως βελτιώνει τα ποσοστά επιβίωσης ανευ υποτροπής της νόσου. Επιπλέον ανάλυση των δεδομένων, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι βελτίωση του RFS υπάρχει στους ασθενείς σταδίου IIb/c ενώ σε εκείνους με στάδιο νόσου II ή IIIa δεν συνεισφέρει στο θεραπευτικό ογκολογικό αποτέλεσμα. Από αυτά τα δεδομένα, προκύπτει επίσης, πως η κλασσική TME εκτομή, αρκεί θεραπευτικά για ασθενείς σταδίου II, με ή χωρίς την χορήγηση νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας. Ως εκ τούτου, η μη ανωτερότητα της απλής TME εκτομής δεν αποδείχθηκε ούτε σε αυτή τη μελέτη με το 7ετες follow up. Νεότερα δεδομένα μεταανάλυσεων, συγκρίνοντας τις δύοκαθιερωμένες τακτικές θεραπείας του καρκίνου του ορθού, δείχνουν πως ουσιαστικές διαφορές δεν υπάρχουν. Η τάση σύγκλισης που παρατηρείται μεταξύ των δύο 'σχολών' Ανατολής και Δύσης, ως προς την θεραπευτική προσέγγιση του ορθικού καρκίνου, αφήνει ένα αισιόδοξο παράθυρο, αμοιβαίου οφέλους σε παγκόσμιο επίπεδο, στοχεύοντας στην ιδανικότερη θεραπεία των ασθενών.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ:

Η ολική εκτομή του μεσοορθού αποτελεί τον 'χρυσό κανόνα' για την ριζική και ουσιαστική θεραπεία του ορθικού καρκίνου. Ο συνδυασμός της TME με προεγχειρητική ή και επικουρική ακτινοθεραπεία αποτελεί την θεραπεία ρουτίνας για την αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνο μέσου και κατώτερου ορθού για τις χώρες του δυτικού κόσμου. Στην Ανατολή, και ιδιαίτερα στην Ιαπωνία, οι κατευθυντήριες οδηγίες εντάσσουν στο πρωτόκολλο θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου του ορθού, την επέκταση της χειρουργικής εκτομής πέραν των ορίων της κλασσικής TME και στην αφαίρεση των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων. Έχει αποδειχθεί η ύπαρξη μεταστάσεων σε λεμφαδένες εκτός του μεσοορθού και του πέριξ λιπώδους ιστού, οι οποίες ευθύνονται για τα ποσοστά τοπικής υποτροπής. Ποικιλία μελετών, προσπαθεί να αποδείξει την ανωτερότητα του εκτεταμένου χειρουργείου, είτε συγκριτικά με την ακτινοθεραπεία, είτε και στην βελτίωση του ογκολογικού αποτελέσματος σε συνδυασμό με αυτή. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην συνολική επιβίωση των ασθενών, δεν αποδείχθηκε στατιστικώς η υπεροχή ενός πιο εκτεταμένου χειρουργείου.

Ανατολή και Δύση εμμένουν στις διαφοροποιήσεις τους ως προς την αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού, καθιστώντας αδύνατη μεχρι στιγμής την οριστικοποίηση μιας και μόνο θεραπείας εκλογής. Σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, αρχίζει σταδιακά να επικρατεί η σύγκλιση απόψεων για συγκεκριμένους ασθενείς 'υψηλού μεταστατικού κινδύνου', στους οποίους ενδεχομένως να έχει ουσιαστικό όφελος ο συνδυασμός της εκτεταμένης χειρουργικής εκτομής και της ακτινοθεραπείας. Εν κατακλίδει, η έως τώρα βιβλιογραφία παραμένει περιορισμένη και

απαιτούνται νέες και ποικίλες μελέτες ως προς το έντονα αυτό αμφιλεγόμενο θέμα, ώστε να προκύψει η οριστική και η ορθότερη ογκολογικά θεραπεία του ορθικού καρκίνου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΕΛΛΗΝΙΚΑ)

Εισαγωγή: Ο πλάγιος πυελικός λεμφαδενικός καθαρισμός (LPLN-D) και η ενταξή του στην θεραπεία του καρκίνου του ορθού αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα, με έντονες διαφοροποιήσεις, ειδικά ανάμεσα στις χώρες Ανατολής και Δύσης. Αρκετές μελέτες στοχεύουν στην αναδειξη της υπεροχής της εκτομής των εν λόγω λεμφαδένων, έναντι της απλής εκτομής του μεσοορθού, ως προς την τοπική υποτροπή της νόσου, την συνολική επιβίωση των ασθενών αλλά και ως προς τις επιπλέον μετεγχειρητικές επιπλοκές.

Στόχοι: Στη μελέτη αυτή έγινε ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας, με στόχο την διερεύνηση της σημασίας του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, ως προς το ογκολογικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με καρκίνο μέσου και κατώτερου ορθού, μελετώντας την συμμετοχή της λεμφαδενικής αυτής διασποράς ως προς την τοπική υποτροπή και συνολική επιβίωση των ασθενών με καρκίνο ορθού.

Υλικά-Μέθοδοι: η ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπως PUBMED, EMBASE και MEDLINE, με μελέτες που εντάσσονται χρονικά την τελευταία δεκαετία.

Αποτελέσματα: Από τις 16 μελέτες που εν τέλει εντάχθηκαν στην τελική ανασκόπηση, δεν αποδεικνύεται στατιστικά σαφής υπεροχή και πραγματικό όφελος από την λεμφαδενική εκτομή πέραν των λεμφαδένων του μεσοορθού. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες τίθενται κατά του πλάγιου λεμφαδενικού καθαρισμού, με εξαίρεση τους λεμφαδένες που παρουσιάζουν ύποπτα χαρακτηριστικά στην προεγχειρητική απεικόνιση. Εν αντιθέσει, στις χώρες της ανατολής το πρωτόκολλο που κατά βάση ακολουθείται αφορά την ολική εκτομή μεσοορθού (TME) με εκτεταμένη συνοδό εκτομή των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων (LPLNs). Τελευταίες μελέτες, εστιάζουν στην υποκατηγορία ασθενών με μη ανταποκρινόμενους στην νεοεπιχειρητική θεραπεία, πλάγιους λεμφαδένες, στους οποίους διερευνάται η υπαρξη τελικού οφέλους από την εφαρμογή εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού.

Συμπεράσματα: η απόφαση για ένταξη στην TME και της αφαίρεσης των πλάγιων πυελικών λεμφαδένων, αποτελεί αντικείμενο έντονων ερευνών. Πλέον αρχίζουν να υπάρχουν δεδομένα ως προς τα κριτήρια καθορισμού των λεμφαδένων αυτών ως αυξημένου κινδύνου για μεταστατική εστία. Παρά το μεγάλο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον σε παγκόσμιο επίπεδο, η εκτομή των

LPLNs παραμένει αμφιλεγόμενο θέμα συζήτησης με έντονες διαφωνίες ανά γεωγραφική περιοχή, ενώ η ύπαρξη επιπλέον μελετών κρίνεται απαραίτητη για την διεξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ (ΑΓΓΛΙΚΑ)

Introduction: Lateral lymph node dissection (LPLN-D) and its inclusion in the treatment of rectal cancer is a controversial issue, with strong differences, especially between East and West countries. Studies try to highlight the superiority of resection of these lymph nodes, compared to simple mesorectal resection, in terms of local recurrence of the disease, the overall survival of patients and in terms of additional postoperative complications .

Objectives: In this study, the modern literature was reviewed, with the ultimate goal of clarifying the exact importance of lateral lymph node dissection, in terms of oncological outcome in patients with cancer of the middle and lower rectum, by studying the involvement of this lymph node dispersion in terms of local recurrence and overall survival of patients with rectal cancer.

Methods: This review was carried out with the help of electronic databases, such as PUBMED, EMBASE and MEDLINE, with studies dating back to the last decade.

Results: Of the 16 studies that were eventually included in the final review, there is no statistically clear superiority and real benefit from lymph node resection beyond the lymph nodes of the mid-rectum. European guidelines are set against lateral lymph node dissection, with the exception of lymph nodes that show suspicious features on preoperative imaging. In contrast, in eastern countries total rectal resection (TME) with extensive concomitant resection of the lateral pelvic lymph nodes (LPLNs) is the protocol basically followed . Recent studies focus on the subcategory of patients with non-responsive to adjuvant therapy, lateral lymph nodes, in which the ultimate benefit of extensive lymph node dissection is explored.

Conclusion: The decision to join into the TME procedure the removal of the lateral pelvic lymph nodes is a subject of intense research. There are now data on the criteria for determining these lymph nodes as an increased risk of metastatic outbreaks. Despite the great clinical and research interest worldwide nowadays, the resection of LPLNs remains a controversial issue of debate, with intense disagreements accordingly to geographical area, while the existence of additional studies is necessary to come to final conclusions.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ:

- LPLNs (lateral pelvic lymph nodes): πλάγιοι πυελικοί λεμφαδένες
- TME: total mesorectal excision (ολική εκτομή του μεσοορθού)
- ΑΚΘ: ακτινοθεραπεία
- ΧΜΘ: χημειοθεραπεία
- CRT: chemoradiation therapy
- LLN-D: lateral lymph node dissection
- RCT: randomized clinical trial
- RFS: recurrence-free survival
- MRI: magnetic resonance
- CT: computed tomography
- ESD: endoscopic submucosal dissection
- EMR: endoscopic mucosal resection
- CRM: circumferential resection margin
- IMA: inferior mesenteric artery
- IMV: inferior mesenteric vein
- OS: overall survival
- DFS: disease free survival
- RFS: recurrent free survival

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Y. Atef¹, T. W. Koedam¹, S. E. van Oostendorp¹, H. J. Bonjer¹, A. R. Wijsmuller¹, J. B. Tuynman, Lateral Pelvic Lymph Node Metastases in Rectal Cancer: A Systematic Review, 2019; The Author(s)
2. Tarik Sammour¹, George J. Chang^{2,3}, Lateral pelvic lymph node dissection and radiation treatment for rectal cancer: Mutually exclusive or mutually beneficial? 2018; Ann Gastroenterol Surg: 1-3
3. Effect of lateral lymph node dissection for mid and low rectal cancer: An ad-hoc analysis of the ACTS-RC (JFMC35-C1) randomized clinical trial, 2018; Elsevier Inc
4. Mingtian Wei^{1†}, Qingbin Wu^{2†}, Chuanwen Fan¹, Yan Li³, Xiangzheng Chen³, Zongguang Zhou², Zunhong Han^{3*} and Ziqiang Wang^{2,,}, Lateral pelvic lymph node

dissection after neoadjuvant chemo-radiation for preoperative enlarged lateral nodes in advanced low rectal cancer: study protocol for a randomized controlled trial, 2016; The Author(s)

5. Fujita S, Lancet Oncol. 2012;13:616–621
6. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al; Colorectal Cancer, Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Mesorectal excision with or without lateral lymph node dissection for clinical stage II/III lower rectal cancer (JCOG0212): a multicenter randomized controlled, noninferiority trial. Ann Surg.2017;266:201–207
7. Atsushi Ogura, MD1,2,3; Tsuyoshi Konishi, MD3,4; Chris Cunningham, MD5; Prevent Lateral Local Recurrence in Enlarged Nodes: Results of the Multicenter Lateral Node Study of Patients With Low cT3/4 Rectal Cancer, 2018; J Clin Oncol 37:33-43.
8. Sabiston textbook of surgery; the biological basis of modern surgical practice, 20th edition, Elsevier
9. H.Fritsch/W.Kuhnel; εγχειρίδιο περιγραφικής ανατομικής, τόμος II
10. Zhao, P., Li, L., Jiang, X. et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. J Hematol Oncol 12, 54 (2019)
11. Haren Varia, Rectal Carcinoma Imaging, MedScape, Aug 06, 2018
12. Nougaret S, et al.; The Use of MR Imaging in Treatment Planning for Patients with Rectal Carcinoma: Have You Checked the “DISTANCE”?, n Radiology: Volume 268: Number 2—August 2013 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ T3
13. Chand M et al. Ann Oncol. 2014
14. Heald, R. J.; Husband, E. M.; Ryall, R. D. H. (1982). "The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? » British Journal of Surgery. 69 (10): 613–6. doi:10.1002/bjs.1800691019. PMID 6751457.
15. "UK 'missing out' on life-saving surgery". BBC News. July 6, 2000. Retrieved December 14, 2016.
16. Xynos et al; Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO), Ann Gastroenterol. 2016
17. Motson et al.; current status of trans-anal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference, Colorectal Dis. 2016
18. Xuyang Yang, Shuo Yang ,Tao Hu; What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and a systematic review, Cancer Medicine. 2019; 00:1–13.

19. Ipek Sapci et al., Oncological Outcomes of Patients with Locally Advanced Rectal Cancer and Lateral Pelvic Lymph Node Involvement, *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 29 March 2019; 23: (1454–1460)
20. Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, et al. Indication and Benefit of Pelvic Sidewall Dissection for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(11):1663–72.
21. Jaime Otero de Pablos and Julio Mayol; Controversies in the Management of Lateral Pelvic Lymph Nodes in Patients With Advanced Rectal Cancer: East or West? ; MINI REVIEW, *Front. Surg.* 6:79. doi: 10.3389/fsurg.2019.00079
22. Η εξέλιξη των συρραπτικών εργαλείων στην χαμηλή πρόσθια εκτομή, 2006
23. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004; 240: 711–17.
24. Fahima Dossa, Tyler R Chesney, Sergio A Acuna, Nancy N Baxter; A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta analysis; *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017; 2: 501–13
25. Χειρουργικές Παθήσεις Παχέος Εντέρου & Πρωκτού, Α.Μιχαλόπουλος
26. Morbidity and Mortality weekly report, CDC 2011
27. Glynne-Jones R et al; Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2017
28. Al-Sukhni E, *et al.* Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis, *Ann Surg Oncol* 2012
29. Grubnic S. et al; MR evaluation of normal retroperitoneal and pelvic lymph nodes, *Clin Radiol*. 2002 Mar;57(3):201-2
30. Haren Varia; Rectal Carcinoma Imaging, august 2018, medscape
31. Meta J et al.; Impact of 18F-FDG PET on managing patients with colorectal cancer: the referring physician's perspective, *J Nucl Med* 2001 Apr;42(4):586-90
32. <https://www.endoscopy-campus.com/en/classifications/paris-classification-early-cancer/>
33. Maria Sylvia Ribeiro; Endoscopic Treatment of Early Cancer of the Colon, *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015 Jul;11(7):445-52.
34. De Caluwé L, et al.; Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
35. R. Glynne-Jones.; Chemotherapy or no chemotherapy in clear margins after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: CHRONICLE. A randomised phase III trial of control vs. capecitabine plus oxaliplatin, *Annals of Oncology* 2017

36. Roodbeen S et al, transanal total mesorectal excision versus laparoscopic TME for MRI-defined low rectal cancer: a propensity score-matched analysis of oncological outcomes; *Surgical Endoscopy* (2019) 33:2459-2467
 37. Fahy M et al; lateral pelvic lymphadenectomy for low rectal cancer: a meta-analysis of recurrence rates, *International Journal of Colorectal Disease* (2021) 36:551-558
 38. Hany E et al; outcome of lateral pelvic lymph node dissection with total mesorectal excision in treatment of rectal cancer: A systematic review and meta-analysis, *Surgery* 169 (2021) 1005-1015
 39. Cribb B. et al; Meta-analysis of direct-to-surgery lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer, *Colorectal Disease*, 2021;00:1-12
-